

JP10251239

**Title:**  
**NEW 4H-3,1-BENZOXAZIN-4-ONE DERIVATIVE**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide the subject new compound applicable by various administration methods such as oral administration and intravenous injection, exhibiting an action stronger than the action of conventional agent for the treatment of pancreatitis and having a trypsin-inhibiting action as well as elastase-inhibiting action and chymotrypsin-inhibiting action. **SOLUTION:** The objective compound is expressed by the formula I [R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently a halogen, COR<sup>3</sup>; (R<sup>3</sup> is H or a 1-4C alkyl), COOR<sup>4</sup>; (R<sup>4</sup> is H or a 1-4C alkyl), etc.; (n is 0-2) or its salt, e.g. 2-acetyl-6-[2-(4-guanidinobenzoyloxy)benzamido]benzoic acid 4-methoxybenzylmethanesulfonic acid salt. The compound of the formula I can be produced e.g. by bonding 4-guanidinobenzoic acid to an anthranilic acid derivative to obtain the compound of the formula II and finally cyclizing the product. As an alternative, it can be produced by condensing a cyclized 4H-3,1-benzoxazin-4-one derivative (the formula III) to a 4-guanidinobenzoic acid derivative.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-251239

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月22日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 265/20

C 0 7 D 265/20

A 6 1 K 31/535

A C J

A 6 1 K 31/535

A C J

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 50 頁)

(21) 出願番号

特願平9-61577

(22) 出願日

平成 9 年(1997) 3 月14日

(71) 出願人 000181147

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地

(72) 発明者 富 口 明

東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内

(72) 発明者 宮 崎 豊

東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 渡辺 望稔 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 新規 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン誘導体

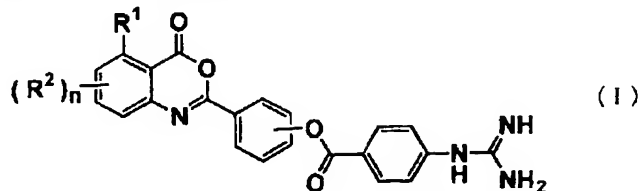
(57) 【要約】

【課題】新規 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン誘導体またはその塩、もしくは該誘導体の製造方法、該誘導体およびその塩の少なくとも一つを有効成分とし

て含有する医薬用組成物、ならびに該誘導体の合成中間体として有用な化合物およびその製造方法を提供する。

【解決手段】下記式 ( 1 )

【化 1】



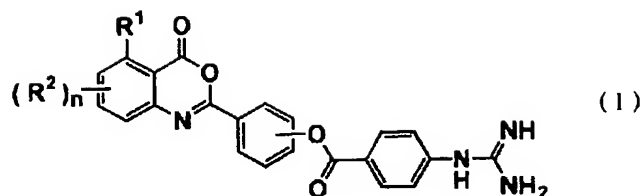
で表される化合物またはその塩、および該化合物の中間体、これらの製造方法、これらを用いた医薬組成物特に

逆流性食道炎の予防・治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(Ⅰ)

【化1】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、式 $COOR^3$  (式中、 $R^3$  は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、式 $COOR^4$

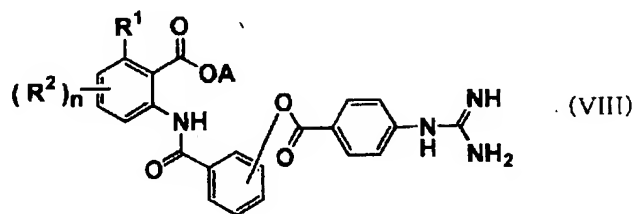
<sup>4</sup> (式中、 $R^4$  は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表わし、 $n$ は0～2の整数を表わし、 $n$ が2のときそれぞれの $R^2$  は同一または異なってもよい。)で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 $R^1$  が塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、エトキシカルボニル基、メチルチオ基、メタンスルホニル基、トリフルオロメチル基またはメトキシメチル基である請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】4-グアニジノベンゾイルオキシ基が、ベンゾオキサジン環の2位のフェニル基のオルト位に結合している請求項1ないし2に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】下記式(VIII)

【化2】

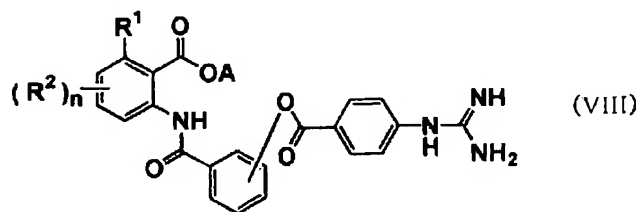


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  で示される置換基および  $n$  の定義は、式(Ⅰ)と同一であり、 $A$  はカルボキシル保護基を表す。)で表される化合物、もしくは、その脱保護体

(カルボン酸フリー体)、またはそれらの塩。

【請求項5】下記式(VIII)

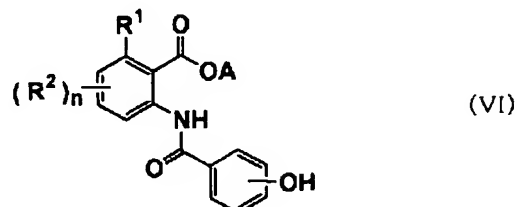
【化3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  で示される置換基および  $n$  の定義は、式(Ⅰ)と同一であり、 $A$  はカルボキシル保護基を表す。)で表される化合物またはその塩を、所望により  $A$  を脱保護し、分子内環化反応を行うことを特徴とする、式(Ⅰ)の化合物またはその塩の製造方法。

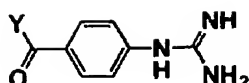
【請求項6】下記式(VI)

【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  で示される置換基および  $n$ 、 $A$  の定義は、式(VIII)と同一である。)で表される化合物およびその塩と、下記式(VII)

【化5】



(VII)

(式中Yは水酸基もしくはカルボキシル基の活性化基を表す。)で表される4-グアニジノ安息香酸誘導体とを反応させることを特徴とする、請求項4に記載の式(VII)の化合物またはその塩の製造方法。

【請求項7】請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項8】請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする肺炎もしくは逆流性食道炎の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体またはその塩、もしくは該誘導体の製造方法、該誘導体およびその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する医薬用組成物、ならびに該誘導体の合成中間体として有用な化合物およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】蛋白分解酵素、特にエンドペプチダーゼであるセリンプロテアーゼは食物の分解、不要蛋白質の代謝や血液凝固・線溶、補体反応などの生体の恒常性維持に関与している。それらの中のいくつかの例をあげると、食物の消化に関わるセリンプロテアーゼには、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、エンテロキナーゼ等が知られており、血液凝固系では各血液凝固因子、トロンビン、活性化プロテインC、血漿カリクレイン等、線溶系においてはプラスミン、組織プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ等、補体反応では、C1r、C1s、C2、ファクターB、ファクターD、C3コンベルターゼ等、食作用においては、好中球エラスターゼ、カテプシンG、キマーゼ、トリプターゼなどが知られている。

【0003】これらの活性は、生体中では、組織または血漿中に存在する大量のセリンプロテアーゼ阻害剤によって制御調節されており、この阻害剤の質的あるいは量的異常によって各組織の炎症、血栓症、出血症等種々の疾病の原因となる。特にエラスターゼも関与する具体的な例としては、リウマチ性関節炎、動脈硬化、ショック、アレルギー、肺炎、腎炎、ある種の皮膚病、血栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺繊維症、肺気腫、敗血症、逆流性食道炎等が知られている。

【0004】これら疾患のなかで例えば、肺炎、特に、急性肺炎についてはその病因は肺の実質細胞から間質に逸脱した肺酵素により惹起される肺の自己消化であると考えられており、肺炎発生のイニシエーターとしてはト

リアシンが重要であり、この酵素の活性化により他の酵素が次々に活性化される。しかし、その後起こる肺の出血や壊死はトリプシンではなくエラスターゼやホスホリパーゼの作用によるとされている(「治療学」、21巻、648頁(1988年))。

【0005】さらに、重症化すると凝固機能の亢進が起こり、DICの準備状態となる。このとき何らかのきっかけでサイトカインの誘導が続いたり、DICが発症すると、好中球の活性化が起こる(「胆と脾」、12巻、747頁(1991年))。

【0006】実際、多臓器不全(MOF)を伴う重症肺炎患者では、好中球エラスターゼの量が正常の10倍以上に上昇している。これは、好中球の活性化とリソソーム酵素の放出が実際に起こっていることを示している。そして好中球は集積した重要臓器を攻撃し、破壊する(「胆と脾」、9巻、1685頁(1988年))。このように、近年では急性肺炎およびその重症化には、トリプシン以外にエラスターゼの関与が示唆されるようになった。

【0007】従来、代表的な低分子の蛋白分解酵素阻害剤、とりわけトリプシン阻害剤としては、種々の4-グアニジノ安息香酸誘導体の研究が数多くなされており、これまでに、メシル酸ナファモスタット(FUT)及びメシル酸カモスタット(フォイバン(登録商標))が治療薬として使用されている。しかし、これらの治療薬においても肺炎に対する治療効果は十分に満足されているとは言い難い。また、経口投与可能な肺炎治療剤としては、唯一フォイバンしか認められていない。

【0008】4-グアニジノ安息香酸誘導体の研究事例としては、当初トリプシン阻害作用に基づく急性肺炎の治療や、抗プラスミン剤としてDICの治療剤という報告内容が中心であったが、最近、当該誘導体に関してもエラスターゼ阻害活性をもつことが報告されるようになった。例えば、特開昭63-165357号公報および特開平4-46148号公報などの誘導体が挙げられる。しかしこれらに開示されている化合物の効果はいまだ十分とはいえず、医薬品として承認されるまでには至っていない。

【0009】一方、エラスターゼ阻害剤の研究事例として、4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体がある。例えば、手島等の2-アルキル-4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体の報告「ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー」(J. Biol. Chem.)257巻、5085~5091頁(1982年)に始まり、ヘドストロム他「バイオケミストリー」(Biochemistry)23巻、1753~1759頁(1984年)には2-エトキシ-4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体が、ラダクリシュナン他「ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー」(J. Mol. Biol.)19

S巻、417～424頁(1987年)には4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体のエラストーゼ阻害機構が報告されている。更に特開昭60-169469号公報では4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オンの2-アミノ誘導体、特開昭62-30770号公報では同じく2-オキシ誘導体が開示されている。

【0010】また、最近では、選択的好中球エラストーゼ阻害剤として4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体の2, 7-ジアミノ誘導体(WO88/09790号公報)、2-アミノメチル誘導体(特開平5-148249号公報)、同じく6位にアミノ酸のアミド結合を導入した誘導体(米国特許5428021号公報)が開示されている。

【0011】更に、WO96/07648号公報には、2位に、置換フェニル基、グアニジノアルキル、アミジノアルキル基他を導入した4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体がC1rプロテアーゼ阻害作用を有することが開示されている。しかし、この技術はエラストーゼに対する活性には触れておらず、抗補体作用を主体とした技術である。

【0012】しかしながら、上記のいずれの4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体においても、肺炎に対する治療効果は満足のいくものではなく、医薬品として承認をうけたものもない。また、以上の従来技術その他において、4-グアニジノ安息香酸フェニルエステル骨格と4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン骨格とを同一分子内でハイブリッドさせた化合物は全く開示されていない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、経口

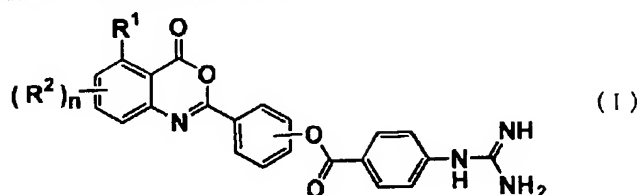
或いは静脈内投与などの種々の投与形態に対応でき、従来の肺炎治療剤よりも強力な作用を有する、4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体およびその塩を提供することである。また、トリプシン、キモトリプシンおよびエラストーゼに基づくその他の疾患、例えばリウマチ性関節炎、動脈硬化、ショック、急性循環不全、敗血症、アレルギー、腎炎、アトピー性皮膚炎等のある種の皮膚病、血栓症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺繊維症、肺気腫、逆流性食道炎等の予防・治療に有効なベンゾオキサジノン誘導体およびその塩を提供することでもある。また、それらの化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物を提供することであり、更には当該化合物の製造に有用な中間体ならびにその製法を提供することである。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の事情を鑑みて鋭意研究を重ねてきたところ、4-グアニジノ安息香酸フェニルエステル骨格と4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン骨格とを同一分子内で結合させた新規骨格を創製することにより、プロテアーゼ阻害剤としてより優れたプロファイル、即ち、トリプシン阻害作用に、エラストーゼ阻害作用及びキモトリプシン阻害活性を併せ持つ一群の化合物を得た。そしてこれらの化合物が、肺炎をはじめとする種々の疾患の治療に優れた効果を示すこと、副作用が少なく安全性が高いことを見だし、本発明を完成した。

【0015】本発明の第一の態様は、下記式(I)

【化6】



(式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、式COR<sup>3</sup> (式中、R<sup>3</sup> は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、式COOR<sup>4</sup>

<sup>4</sup> (式中、R<sup>4</sup> は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表わし、nは0～2の整数を表わし、nが2のときそれぞれのR<sup>2</sup> は同一または異なってもよい。)で表される化合物またはその塩である。

【0016】上記式(I)で表される化合物において好ましい置換基の組み合わせを以下に示すが、本発明はこ

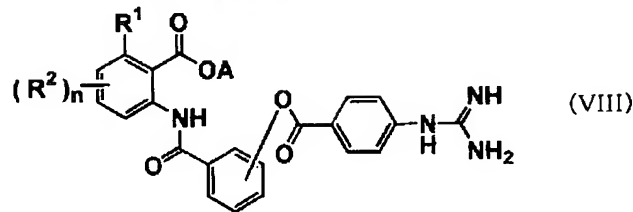
れらに限定されるものではない。n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> の組み合わせにおいては、nが0のとき、R<sup>1</sup> が塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、エトキシカルボニル基(R<sup>4</sup> がエチル基)、メチルチオ基、メタンスルホニル基、トリフルオロメチル基もしくはメトキシメチル基が好ましく、4-グアニジノベンゾイルオキシ基の結合はベンゾオキサジン環の2位のフェニル基のオルト位が好ましい。

【0017】nが1のとき、R<sup>1</sup> の種類と4-グアニジノ安息香酸エステルの結合位置とはnが0の時と同じであり、R<sup>2</sup> がハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシ基(好ましくはメトキシ基)もしくは式COR<sup>3</sup> (式中、R<sup>3</sup> は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を

表す（好ましくは $R^3$ がメチル基）であるものが好ましく、更には $R^2$ の置換位置として、ベンゾオキサジン環の6位もしくは8位が好ましい。

【0018】 $n$ が2のとき、 $R^1$ 、 $R^2$ の種類および4-グアニジノ安息香酸エステルの結合位置は $n$ が1のときと同じであり、 $R^2$ の置換位置としては、ベンゾオキサジン環の6位および8位が好ましい。また、本発明化合物は適当な無機もしくは有機酸と酸付加塩を形成するが、なかでも塩酸塩もしくはメタンスルホン酸塩が好ましい。

【0019】なお、本発明化合物は $R^1$ 、 $R^2$ の置換基



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換基および $n$ の定義は、式（I）と同一であり、Aはカルボキシル保護基を表す。）で表される化合物、もしくは、その脱保護体（カルボン酸フリー体）、またはそれらの塩である。こ

が不斉炭素原子を有する場合に光学異性体が存在する。これらの異性体の分離取得は当業者が通常の技術によって成し得るものであり、本発明化合物にはいずれの異性体ならびに混合物も含まれる。本発明化合物およびその塩はまた、製薬学上許容される溶媒、例えば水、エタノール、グリセリンまたは酢酸等と種々の溶媒和物を形成しうる。これらの溶媒物質も本発明化合物に含まれる。

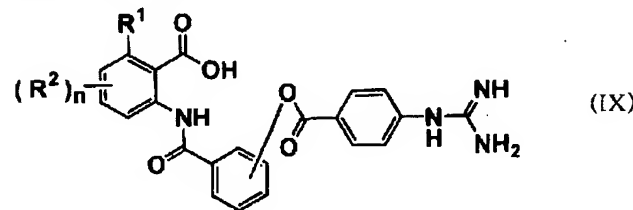
【0020】また、本発明の第二の態様は、下記式（VI II）

【化7】

こで、脱保護体は具体的に下記式（IX）としても表される。

【0021】

【化8】



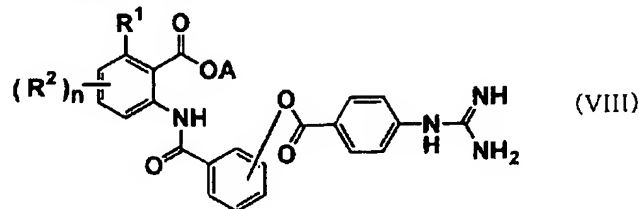
（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換基の定義および $n$ は、式（I）と同一である。）これらは、式（I）の最終化合物を得るための中間体として有用である。なお、式（VIII）の化合物およびその脱保護体においても、式（I）の化合物同様 $R^1$ 、 $R^2$ の置換基に基づく立体異性体が存在するが、いずれの異性体ならびに混合物も本発明に含まれる。式（VIII）の化合物およびその脱保護体およびその塩はまた、製薬学上許容される溶媒、例えば水、エタノール、グリセリンまたは酢酸等と種々の溶媒和物を形成しうる。これらの溶媒和物も本発明化合物

に含まれる。

【0022】なお、式（VIII）の化合物およびその脱保護体においても、式（I）の化合物同様強力なセリンプロテアーゼ阻害作用を有するため、トリプシン、キモトリプシンあるいはエラスターゼ等のセリンプロテアーゼに起因する疾患への治療応用が十分期待される。

【0023】本発明の第三の態様は、下記式（VIII）の化合物

【化9】

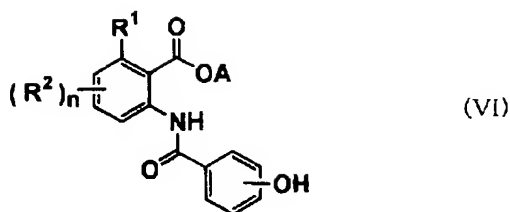


（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換基および $n$ の定義は、式（I）と同一であり、Aはカルボキシル保護基を表す。）で表される化合物またはその塩を、所望によりAを脱保護し、分子内環化反応を行うことを特徴とす

る、式（I）の化合物またはその塩の製造方法である。

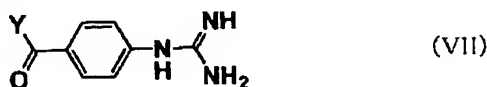
【0024】本発明の第四の態様は、下記式（VI I）

【化10】



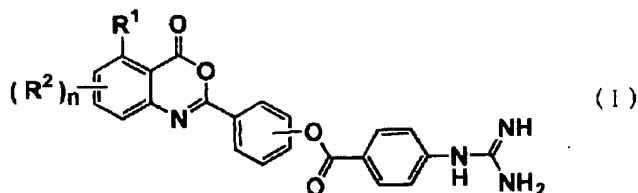
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  で示される置換基および  $n$ 、 $A$  の定義は、式 (VIII) と同一である。) で表される化合物およびその塩と、下記式 (VII)

【化11】



(式中  $Y$  は水酸基もしくはハロゲン原子を表す。) で表される 4-グアニジノ安息香酸誘導体とを反応させることを特徴とする、式 (VIII) の化合物またはその塩の製造方法である。

【0025】本発明の第五の態様は、式 (I) で表され



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、式  $COOR^3$  (式中、 $R^3$  は水素原子または炭素数 1~4 のアルキル基を表す。)、式  $COOR^4$  (式中、 $R^4$  は前記と同じ意味を表す。)、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のアルキルスルホニル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基で置換された炭素数 1~4 のアルキル基を表わし、 $n$  は 0~2 の整数を表わし、 $n$  が 2 のときそれぞれの  $R^2$  は同一または異なっている) で表される化合物またはその塩である。

【0028】このうち、 $R^1$  については、ハロゲン原子としては塩素原子もしくは臭素原子、炭素数 1~4 のアルキル基としてはメチル基、エチル基もしくはプロピル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基としてはメトキシ基もしくはエトキシ基、式  $COOR^3$  としてアセチル基、式  $COOR^4$  としてエトキシカルボニル基、炭素数 1~4 のアルキルチオとしてメチルチオ基、炭素数 1~4 のアルキルスルホニルとしてメタンスルホニル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基としてトリフルオロメチル基または炭素数 1~4 のアルコシアルキル基としてメトキシメチル基が好ましい。

【0029】 $R^2$  については、ハロゲン原子 (好ましくは塩素原子)、炭素数 1~4 のアルコキシ基 (好ましくはメトキシ基)、または、式  $COOR^3$  (好ましくはアセ

ル化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する医薬組成物である。本発明の第六の態様は、式 (I) で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する肺炎もしくは逆流性食道炎の予防・治療剤である。

【0026】尚、本発明の実施態様において、式 (I) ~ (X) の各化学式における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  もしくは  $R^4$  の定義上、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、パーフルオロアルキル基、アルコキシ置換アルキル基において炭素数 1~4 のという表記があるが、これは何れにおいても炭素数 1~4 の直鎖もしくは分枝鎖の両方を意味するものとする。アルコキシ置換アルキル基についてはアルコキシ基と部分アルキル基部分の炭素数は独立に 1~4 をとり得るものとする。

【0027】

【発明の実施の態様】以下本発明を詳細に説明する。本発明の化合物は、下記式 (I)

【化12】

チル基) が好ましく、 $R^2$  の置換位置としては、ベンゾオキサジン環の 6 位もしくは 8 位が好ましく、より好ましくは 8 位である。 $n$  は 0~2 の何れも好ましいが、 $R^1$ 、 $R^2$  の置換基の種類および  $R^2$  の置換位置により好ましい値が変化する。

【0030】また、4-グアニジノベンゾイルオキシ基の結合位置はベンゾオキサジン環の 2 位のフェニル基のオルト位が好ましい。

【0031】酸付加塩については種々の無機酸塩あるいは有機酸塩が挙げられる。例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、りん酸塩、硫酸塩などの無機酸との塩、酢酸塩、しゅう酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、アルギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、サリチル酸塩、などの有機酸との塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などの酸性アミノ酸との塩などが挙げられるが、塩酸塩またはメタンスルホン酸塩が好ましい。

【0032】本発明の式 (I) の化合物は以下の製法 A もしくは製法 B によって合成される。製法 A は 4-グアニジノ安息香酸をアントラニル酸誘導体に結合させ化合物 (IX) とし、最後に環化させる製法である。これに対し製法 B は予め環化した 4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体 (X) と 4-グアニジノ安息香酸誘導体と縮合させる製法である。本発明は下記製法に限定されるものではない。

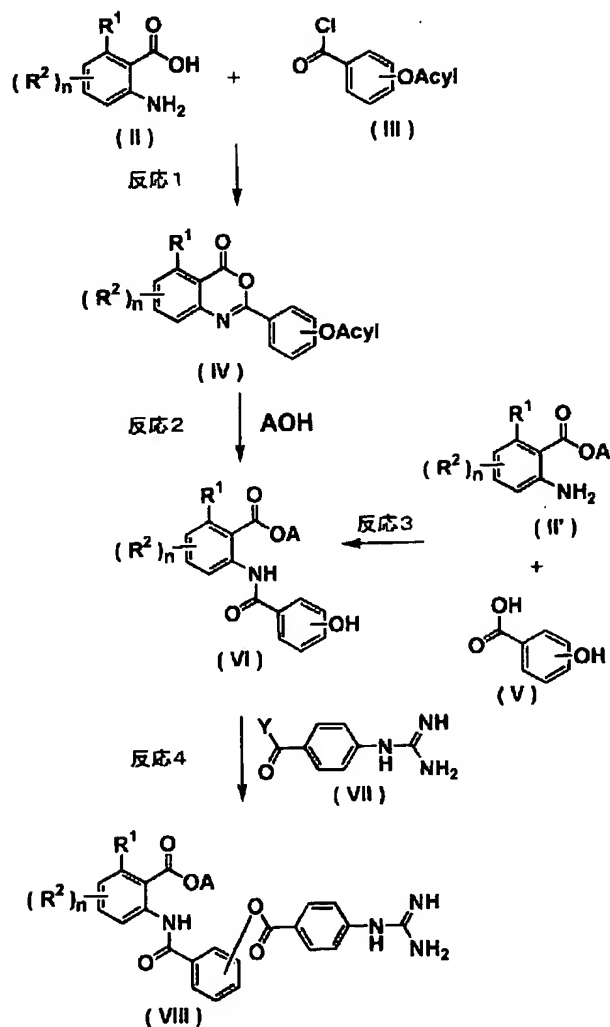
【0033】尚、下記の反応経路において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ は前記式(I)と同一の定義を表し、Acylはアセチル基、ベンゾイル基およびメトキシカルボニル基に代表されるアシル基またはアルコキシカルボニル基である。Aはカルボキシル基の保護基、例えば、メチル、エチル、トリーブチル、ベンジルまたは4-メトキシベンジル基等を表し、Pはフェノール性水酸基の保護

<製法A>

基、例えば、アセチル基、ピバロイル基、メトキシカルボニル基、フェナシル基、メトキシメチル基またはベンジル基等を表し、Yは水酸基またはハロゲン原子もしくは混合酸無水物残基等のカルボキシル基の活性化基を表す。各製法について以下順に説明する。

【0034】(製法A)

【化13】

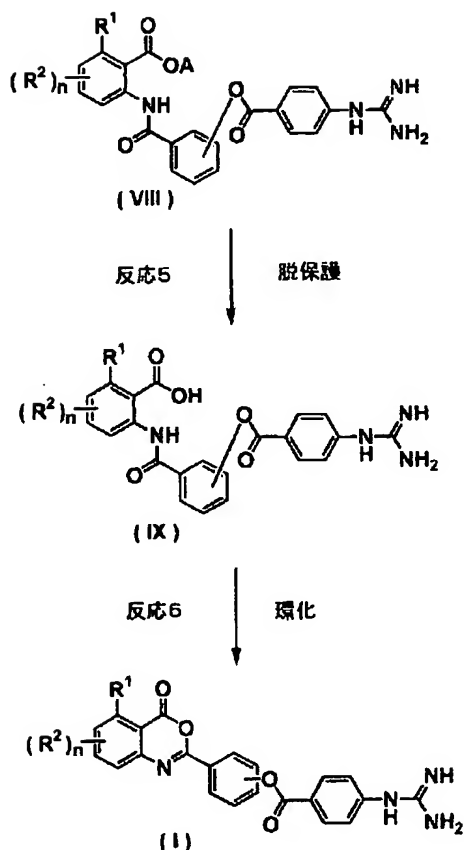


【0035】

【化14】



&lt;製法A&gt;の続き



【0036】反応1において、化合物(II)と好ましくは2等量以上の化合物(III)とを、塩基存在下不活性溶媒中もしくは無溶媒で $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で反応させて化合物(IV)を得る。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンもしくは、N、N-ジメチルアニリンのような有機塩基または炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムまたは1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) またはジオキサンのようなエーテル類またはN, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) または1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンのようなアミド類等が用いられる。

【0037】反応2においては、化合物(IV)と好ま

しくは2等量以上のアルコール(AOH(但し、Aはメチル、エチル、n-プロピル、ベンジル、4-メトキシベンジル基等のアルコール残基をあらわす。))とを塩基存在下、不活性溶媒中 $10 \sim 100^\circ\text{C}$ で反応させて、化合物(VI)を得る。塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドのような金属アルコキシド等が用いられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルムまたは1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、THFまたはジオキサンのようなエーテル類またはDMF、DMAまたは1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンのようなアミド類等を用いることができる。

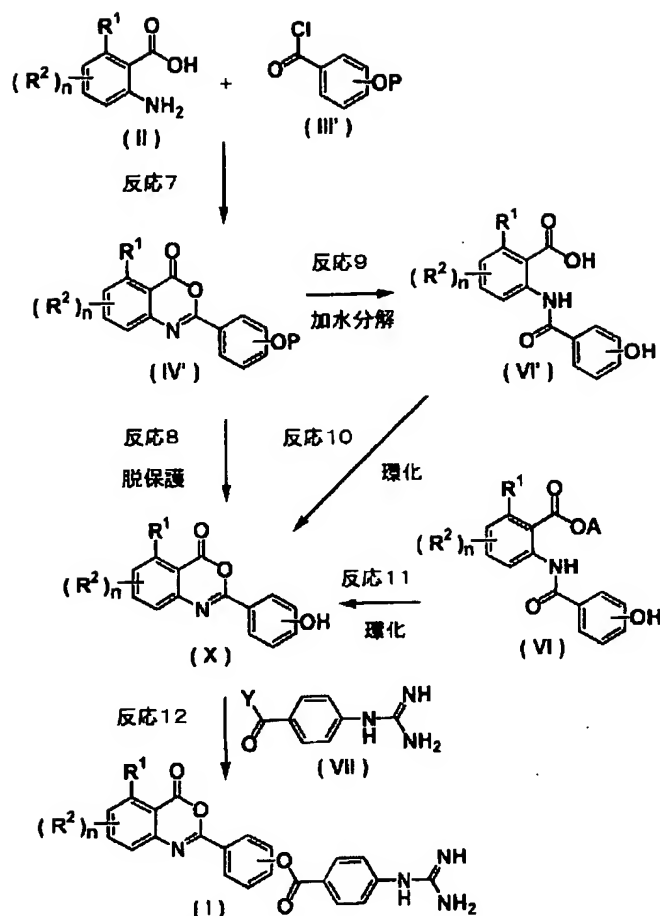
【0038】反応3においては、化合物(II')および化合物(V)を用いて通常のパプチド合成の方法を用いて化合物(VI)を得る。例えば、第4版実験化学講座22巻(社団法人日本化学会編、1992年、丸善株式会社発行)第2章「アミノ酸・ペプチド」に記載されている方法に準じて行うことができる。反応4においては、化合物(VI)と化合物(VII)を用いて通常の実験化学の合成法に準じて化合物(VIII)を得る。例えば、「プロテクトィブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス」(Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン(T.W. Greene)等編、1991年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・カンパニー(John Wiley & Sons Company)出版の第5章に記載されている方法に準じて行うことができる。

【0039】反応5においては化合物(VIII)を用いて通常のエステルの脱保護の条件に準じて化合物(IX)を得る。例えば、「プロテクトィブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス」(Protective Groups in Organic Synthesis(前出)の第5章に記載されている方法に準じて行うことができる。反応6においては、化合物(IX)を用い、通常の水脱反応条件に準じて化合物(I)を得る。例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミド類、無水酢酸のような酸無水物、硫酸のような無機酸、ハロ炭酸アルキルと塩基、または、酸クロライドと塩基を用いる等種々の方法で行うことができる。

【0040】(製法B)

【化15】

## &lt;製法B&gt;



【0041】反応7は化合物(II)と化合物(III')とを反応1(製法A)の方法に準じて行い化合物(IV')を得る。反応8は化合物(IV')を用いて通常の脱保護によるフェノールの生成反応の条件に準じて化合物(X)を得る。例えば、「プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス」(前出)の第3章に記載されている方法に準じて行うことができる。反応9は化合物(IV')を用いて、一般的なエステルの加水分解の条件に準じて化合物(VI')を得る。例えば、第4版実験化学講座22巻第1章「カルボン酸および誘導体」に記載されている方法に準じて行うかまたは、水もしくは有機溶媒含有水の中で室温～還流する温度の範囲で行うことができる。有機溶媒としては、アセトン、メタノールまたはエタノール等の水溶性の溶媒を用いることができる。

【0042】反応10は化合物(VI')を用いて-20～100℃で濃硫酸と反応させて化合物(X)を得る。反応11は、製法Aにより得られた化合物(VI)を用いて、反応10に準じて行い化合物(X)を得る。反応12は、化合物(X)と化合物(VII)とを反応4(製法A)に準じて行い化合物(I)を得る。

【0043】尚、出発原料であるアントラニル酸誘導体(II)もしくは(II')は、文献既知の方法により合成した。例えば、ペーカー等、「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.)17巻、141頁(1952年)に記載の方法つまり、イサチン誘導体からの合成法。または、バケット等、「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー」(J. Am. Chem. Soc.)99巻、3734頁(1981年)に記載の方法つまり、芳香族ニトロ誘導体をアントラニル酸へ還元する方法、または、スティーン等、「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.)50巻、718頁(1985年)およびスティーン等、「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.)56巻、6666頁(1991年)に記載の方法つまりアニリン誘導体をカルボキシル化する方法などを参照することが出来る。以上のようにして得られた式(I)の化合物またはその酸付加塩は、反応終了後、カラムクロマトグラフィー、再結晶、抽出などの単離操作に供しても良い。

【0044】つぎに、本発明の代表的な化合物の薬理作

用について述べるが、本発明はこれらによって何ら制限されるものではない。尚、以下の試験に使用する被験化合物番号は実施例番号を引用した。

【0045】実験例1：本発明化合物の各種セリンプロテアーゼ阻害活性

本発明化合物（被験薬物）のヒト膿性痰エラスターゼ（Human Sputum Elastase:HSE）、ブタ膵臓エラスターゼ（Porcine Pancreas Elastase:PPE）、ウシ膵臓トリプシン（Bovine Pancreas Trypsin:TRY）およびウシ膵臓キモトリプシン（Bovine Pancreas Chymotrypsin:CHY）に対する阻害活性を下記に示す方法で測定した。

【0046】1）HSE阻害活性の測定

反応液：12%ジメチルスルホキシド、0.5M塩化ナトリウム、0.1%アジ化ナトリウム、0.1Mトリス塩酸緩衝液（pH7.5）

酵素：エラスチン プロダクト社から購入

合成基質：MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA. 0.7 H<sub>2</sub>O（コスモバイオ社から購入）

オートアナライザー：ロッシュ社のCOBAS MIRA

測定法：オートアナライザーを用いて、2μg/mlのHSEおよび種々の測定濃度の被験薬物を含む反応液を37℃で予備加温し、合成基質を最終濃度0.25mMになるように添加後2分間反応した。反応中の405nmにおける吸光度変化から反応初速度を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値を求めた。

【0047】2）PPE阻害活性の測定

反応液：12%ジメチルスルホキシド、0.5M塩化ナトリウム、0.1%アジ化ナトリウム、0.1Mトリス塩酸緩衝液（pH7.5）

酵素：シグマ社から購入

合成基質：Suc-Ala-Ala-Ala-pNA（蛋白質研究奨励会から購入）

オートアナライザー：ロッシュ社のCOBAS MIRA

測定法：オートアナライザーを用いて、2μg/mlのPPEおよび種々の測定濃度の被験薬物を含む反応液を37

℃で予備加温し、合成基質を最終濃度0.025mMになるように添加後10分間反応した。反応中の405nmにおける吸光度変化から反応初速度を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値を求めた。

【0048】3）TRY阻害活性の測定

反応液：10mM塩化カルシウム、130mM塩化ナトリウム、0.1%ウシ血清アルブミン、20mMトリス塩酸緩衝液（pH7.5）

酵素：シグマ社から購入

合成基質：Bz-L-Arg-pNA・HCl（蛋白質研究奨励会から購入）

オートアナライザー：ロッシュ社のCOBAS MIRA

測定法：オートアナライザーを用いて、2.5μg/mlのTRYおよび種々の測定濃度の被験薬物を含む反応液を37℃で予備加温し、合成基質を最終濃度0.025mMになるように添加後8分間反応した。反応中の405nmにおける吸光度変化から反応初速度を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値を求めた。

【0049】4）CHY阻害活性の測定

反応液：20mM塩化カルシウム、10%N,N-ジメチルホルムアミド、100mMトリス塩酸緩衝液（pH7.5）

酵素：シグマ社から購入

合成基質：Bz-L-Tyr-pNA・HCl（蛋白質研究奨励会から購入）

オートアナライザー：ロッシュ社のCOBAS MIRA

測定法：オートアナライザーを用いて、3μg/mlのCHYおよび種々の測定濃度の被験薬物を含む反応液を37℃で予備加温し、合成基質を最終濃度0.1mMになるように添加後15分間反応した。反応中の405nmにおける吸光度変化から反応初速度を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値を求めた。

【0050】表1にその結果を示す。尚、比較例にはメシル酸カモスタットを用いた。

表 1

実施例	IC <sub>50</sub> (μg/ml)			
	ELA	PPE	TRY	CHY
51	0.56	0.09	0.04	0.20
52	0.45	0.45	0.05	1.30
53	0.97	2.36	0.06	2.80
54	0.10	0.15	0.09	0.13
55	0.25	0.44	0.06	1.70
56	0.96	8.30	0.08	7.30
57	1.00	4.11	0.02	2.10
58	3.18	9.00	0.08	2.80
59	0.41	5.40	0.07	0.95
65	0.20	0.27	0.08	0.22

66	0.05	0.58	0.07	1.00
67	0.09	0.31	0.11	0.17
68	0.25	0.80	0.09	3.00
69	1.20	3.10	0.05	1.10
70	0.09	0.72	0.10	0.48
71	0.20	0.44	0.16	0.15
72	4.50	1.60	0.04	1.00
73	3.20	4.80	0.10	1.20
比較例	>30	>30	0.02	>30

【0051】本発明化合物のトリプシン阻害作用においてはメシル酸カモスタットと同程度ではあるが、メシル酸カモスタットとは異なり他のエラスターゼやキモトリプシンに対しても強力な阻害作用を有することが認められた。

【0052】実験例2：マウスエチオニン膵炎モデルに対する効果

MHC（ICR系）雌性マウス4～5週齢を用いて、通常の固形飼料で2日間飼育した後、2日間コリン欠乏食を与え、5日目は24時間絶食した。6日目に0.5%DL-エチオニン含有コリン欠乏食を24時間与えて膵炎を起こさせた。7日目に再びコリン欠乏食に交換し、8日目に摘出した膵臓のアミラーゼ活性（PAMY）を測定した。

【0053】被験薬物は、6日目および7日目の2日間100mg/kgとなるように蒸留水または0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液で分散した後、1日2回経口投与した。尚、コントロール群（被験薬物非投与群）は薬物の代わりに蒸留水を投与し、正常群は、通常食で飼育した。活性の値は、以下の計算式に従い算出した。  

$$\text{活性値(\%)} = (\text{コントロールPAMY} - \text{薬物PAMY}) / (\text{コントロールPAMY} - \text{正常PAMY}) \times 100$$

結果を表2に示す。尚、比較例としてメシル酸カモスタットを用いた。

【0054】

表 2

実施例	治療効果(%)
51	86
52	55
53	47
55	80
56	54
57	90
58	55
59	94
61	65
63	41
64	42

67	64
68	62
69	61
70	89
72	48
75	64
比較例	5

【0055】いずれの本発明化合物においても、マウスエチオニン膵炎モデルにおいて経口投与で著明な膵炎治療作用を認めた。またその作用強度は、いずれもメシル酸カモスタットに比し、著しく強力であった。

【0056】実験例3：毒性実験

本発明の実施例51、実施例54、実施例60、実施例65、実施例71および実施例74の各化合物を、Wistar系雄性ラットに1g/kg、14日間連続して経口投与した結果、明らかな毒性所見は認められなかった。

【0057】以上の説明および実験例の結果から明らかに、本発明の化合物は、膵炎の起因もしくは増悪に関与しているトリプシン、キモトリプシンおよびエラスターゼに対し、幅広くかつ強力な阻害作用を有する。また、本発明の化合物は、動物エチオニン膵炎モデルにおいて強力な抑制効果を有する。さらに、本発明化合物は、ラットセルレインモデルにおいて有効性を示す。また、本発明化合物はラット逆流性食道炎モデルにおいても優れた有効性を示す。さらにまた、本発明化合物は経口投与で有効であり、毒性は極めて低く安全性に優れている。なお、本発明中間体化合物（VIII）および（IX）において、上記の実験例1あるいは実験例2の試験を行ったところ、式（I）の化合物とほぼ同様な活性を認めた。また、毒性についても明らかな所見は認められなかった。

【0058】本発明化合物は、膵炎の予防・治療、例えば膵炎の急性症状（急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎、外傷性膵炎）の改善、慢性膵炎の再燃予防もしくは慢性膵炎の治療、または、逆流性食道炎の予防・治療に有効である。本発明化合物は、さらに、セリンプロテアーゼとりわけトリプシン、キモトリプシンおよびエラスターゼに基づくその他の疾患、例えば、ショック、急性循環不全、敗血症、

リウマチ性関節炎、動脈硬化、アレルギー、花粉症、腎炎、ある種の皮膚病（アトピー性皮膚炎を含む）、血栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺繊維症、肺気腫等の予防・治療においても用いることが可能である。また、本発明中間体化合物（VIII）および（IX）も式（I）の化合物同様、セリンプロテアーゼに基づく上述の疾患に医薬として用いることが可能である。なお、4-グアニジノ安息香酸エステル骨格と4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン骨格とを同一分子内で結合させた本発明化合物においては、肺炎治療効果において、各々の部分構造を有する化合物の単独投与で発現される治療効果よりも強力な作用が確認された。また、各薬物の水溶性の比較においても、各々の部分構造を有する化合物よりも著しく水溶性を向上させることができた。

【0059】本発明化合物またはその酸付加塩は、薬剤として人間その他の動物に対して通常経口的に投与されるが、非経口（例えば静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与、経腔投与、経皮吸収または経粘膜吸収など）的に投与される事も可能である。

【0060】本発明の医薬組成物は、本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例：乳糖、白糖、マンニトール、結晶セルロース、ケイ酸）、結合剤（例：結晶セルロース、糖類（マンニトール、白糖）、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール）、滑沢剤（例：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、着色剤、香味剤、崩壊剤（例：トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース）、防腐剤、等張化剤、安定化剤（例：糖、糖アルコール）、分散剤、酸化防止剤（例：アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、d- $\alpha$ -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例：パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例：バニリン、l-メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例：コレステロール、トリエタノールアミン）、懸濁化剤、または乳化剤、ならびに薬学上許容されうる適当な担体または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることができる。

【0061】この剤形としては、例えばカプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーゼ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、吸入剤、噴霧剤、エアロゾル剤、塗布剤等の外用液剤、点眼・点鼻用液剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、リメント剤、パップ剤、坐剤、水性もしくは非水性の注射剤、乳濁性もしくは懸濁性の注射剤、あるいは用時溶解、乳濁または懸濁して用いる固形注射剤等が挙

げられる。経口投与用の剤形においては、適当なコーティング剤の使用により腸溶性の製剤とすることも可能である。

【0062】本発明の化合物を薬剤としたときの投与量は、症状により異なるが、通常、成人に対して一日あたり、全身投与（経口投与または静脈内投与等の非経口投与）の場合、約1～2000mgの範囲以内で、好ましくは約10～600mgの範囲で投与されるが、患者の容態等に応じて適宜増減されるものであり、これに限定されるものではない。また、全量を単回あるいは2～6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等も可能である。局所投与の場合も、症状により異なるが、例えば軟膏剤等の場合、本発明の化合物を基剤1gあたり1～150mg程度含有する製剤とすることができる。1日に1回ないし数回、患部に塗布などの方法により適量投与することができる。対象となる疾患を治療するのに十分な量とされるが、治療剤の剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することが好ましい。なお、本発明の化合物は従来の治療薬と併用することも可能である。

【0063】

【実施例】次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の説明において本発明化合物もしくは本発明中間体化合物の製造中間体の実施例については参考例として記載した。

【0064】各化合物の物性データを表3～表8に示し、表9～表14に構造を示す。表9～表14において、Acはアセチル基、Meはメチル基、tBuはtert-ブチル基、およびPMBは4-メトキシベンジル基を表し、MsOHはメタンスルホン酸を表す。

【0065】核磁気共鳴スペクトル（NMR）は、日本電子（株）製ジェオール JNM-EX270（JEOL JNM-EX270）または同社製のジェオール JNM-LA300（JEOL JNM-LA300）を、赤外吸収スペクトル（IR）は（株）堀場製作所製のホリバ（HORIBA）FT-200を、融点はメトラ（株）製のメトラ（Mettler）FP800をそれぞれ用いて測定した。

【0066】参考例1

6-（メトキシメチル）アントラニル酸  
2-メトキシメチル-6-ニトロ安息香酸 メチル（17.2g）のメタノール（400ml）溶液に10%パラジウム-炭素（0.5g）を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応終了後、触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液（165ml）を加え、1時間還流し、反応液を冷却後エーテル（100ml）で洗浄した。水層を取り10%硫酸でpH3～4に調整した後、酢酸エチル（200ml×3）で抽出した。有機層を合わせ、水（200ml×2）および飽和食塩水（200ml）で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物(10.2g)を無色結晶として得た。

【0067】参考例2

2-メチルチオ-6-ニトロ安息香酸メチル  
2,6-ジニトロ安息香酸メチル(8.9g)のN,N-ジメチルホルムアミド(230ml)溶液に、氷水冷下、ナトリウムチオメトキシド(4.34g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル(2L)に溶解し、水(500ml×2)および飽和食塩水(500ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=8/1~4/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め溶媒を減圧留去して、表題化合物(4.51g)を黄色油状物として得た。

【0068】参考例3

6-メチルチオアントラニル酸メチル  
参考例2の化合物(8.03g)のメタノール(200ml)溶液に10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応終了後触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め溶媒を減圧留去して、表題化合物(4.11g)を淡黄色油状物として得た。

【0069】参考例4

6-メチルチオアントラニル酸  
参考例3の化合物(4.10g)に1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、2.5時間還流した。反応液を5%硫酸でpH4に調整し、酢酸エチル(300ml×3)で抽出した。有機層を合わせ、水(200ml)および飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、表題化合物(3.29g)を淡褐色結晶として得た。

【0070】参考例5

2-アミノ-6-エトキシカルボニル安息香酸  
2-エトキシカルボニル-6-ニトロ安息香酸(50g)のエタノール(200ml)溶液に10%パラジウム-炭素(0.5g)を加え、水素雰囲気下、室温で一夜攪拌した。反応終了後、触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮後、残渣にエーテル-ヘキサンを加え細粉化し、濾過して表題化合物(39.2g)を黄色粉末として得た。

【0071】参考例6

2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン  
1-メトキシ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(50.0g)のメタノール(700ml)溶液に10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気

下、室温で1日間攪拌した。反応終了後触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮後、残渣をヘキサンで細粉化し、表題化合物(41.8g)を淡灰色粉末として得た。

【0072】参考例7

N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド  
参考例6の化合物(41.8g)およびトリエチルアミン(30.8ml)の無水塩化メチレン(525ml)溶液に、氷水冷下、ヒバロイルクロリド(26.6g)を約1時間かけて滴下し、室温で一夜攪拌した。反応懸濁液を水(200ml×2)および飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮乾固して、表題化合物(59.9g)を得た。

【0073】参考例8

2-(2,2-ジメチルプロピオンアミド)-3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)安息香酸  
参考例7の化合物(157g)の無水テトラヒドロフラン(1.5l)溶液にアルゴンガス雰囲気下、-40~-50℃でn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 731ml)を滴下し、同温で15分間および-10~0℃で1時間攪拌した。反応液に炭酸ガスを-10~0℃で1.5時間、室温で2.5時間導入し、室温で一夜攪拌した。反応液を水(5L)に注ぎ、酢酸エチル(1L×2)で洗浄した。水層に濃塩酸を加えpHを1~2に調整し、酢酸エチル(2L×2)で抽出した。有機層を合わせて、水(500ml)および飽和食塩水(500ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え細粉化し、濾過して表題化合物(126.3g)を無色結晶として得た。

【0074】参考例9

2-(2,2-ジメチルプロピオンアミド)-3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル  
参考例8の化合物(106g)のアセトン(1L)溶液に炭酸水素ナトリウム(36.3g)および硫酸ジメチル(31.4ml)を加え、3.5時間還流した。反応液を水(1L)に注ぎ、酢酸エチル(2L×2)で抽出した。有機層を合わせて、水(1L)および飽和食塩水(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え細粉化し、濾過して表題化合物(96.9g)を無色結晶として得た。

【0075】参考例10

2-ジアセチルアミド-3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル  
参考例9の化合物(22.0g)の無水酢酸(207ml)および酢酸(104ml)の溶液を15時間還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエーテル(500ml)に溶解し、水(100ml×2)、飽和重曹水(100ml×2)、水(100ml×2)および飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンを加え細粉化し、濾過して表題化合物(19.9g)を無色結晶として得た。

【0076】参考例11

3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アントラニル酸

参考例10の化合物(9.8g)および2N水酸化ナトリウム水溶液(120ml)の懸濁液を2時間還流した。反応液に氷水冷下、4N塩酸を加えpHを2~3に調整し、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。有機層を合わせ、水(100ml×2)および飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え細粉化し、濾過して、表題化合物(5.10g)を無色結晶として得た。

【0077】参考例12

N-(2-アセチル-5-メトキシフェニル)-2-(ヒドロキシミノ)アセトアミド

抱水クロラル(33.1g)および硫酸ナトリウム(207g)の水(550ml)の懸濁液に、2'-アミノ-4'-メトキシアセトフェノン(32.1g)の濃塩酸(37ml)および水(120ml)の懸濁液を加え、室温で1時間攪拌した。ここに、塩酸ヒドロキシルアミン(40.4g)の水(120ml)懸濁液を加え、1時間還流した。析出した不溶物を濾取し、メタノール(300ml)に溶解した後、酢酸エチル(500ml)を加え、析出した不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固して、表題化合物(6.40g)を淡橙色結晶として得た。

【0078】参考例13

7-アセチル-2,3-ジヒドロ-4-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン

濃硫酸(30ml)に70℃で参考例12の化合物(6.20g)を徐々に加え、80℃で20分間攪拌した。反応液を氷水(400ml)に注ぎ、析出物を濾取し、少量のエタノールおよびエーテルで洗浄して、表題化合物(5.75g)を赤褐色粉末として得た。

【0079】参考例14

3-アセチル-6-メトキシアントラニル酸

参考例13の化合物(5.75g)および1.5N水酸化ナトリウム水溶液(86.6ml)の溶液に60~70℃で30%過酸化水素(9.80ml)を少しずつ加え、添加終了後、同温で1.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えpHを2に調整し、酢酸エチル(100ml×3)で抽出した。有機層を合わせて、水(100ml)および飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固して、表題化合物(1.0g)を淡黄色結晶として得た。

【0080】参考例15

2,3,5-トリメトキシベンズニトリル

1-ブロモ-2,3,5-トリメトキシベンゼン(24.7g)およびシアン化銅(18.7g)のN,N-ジメチルホルムアミド(374ml)懸濁液を、4時間還流した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=97/3~19/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(21.0g)を無色結晶として得た。

【0081】参考例16

2,3,5-トリメトキシ安息香酸

参考例15の化合物(15.8g)のエタノール(230ml)および水(150ml)の懸濁液に、水酸化ナトリウム(24.0g)を加え、6時間還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣を水(200ml)に溶解し、エーテル(200ml×2)で洗浄した。水層を取り塩酸で酸性にし、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。有機層を合わせ、水(100ml)および飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン-ヘキサンで結晶化し、濾過して表題化合物(16.1g)を無色結晶として得た。

【0082】参考例17

2-ニトロ-3,5,6-トリメトキシ安息香酸

硝酸(d=1.38,41.0ml)に参考例16の化合物(15.5g)を10℃以下で加え、同温で20分間攪拌した。反応懸濁液を氷に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を水で十分洗浄し、表題化合物(9.07g)を淡黄色結晶として得た。

【0083】参考例18

3,5,6-トリメトキシアントラニル酸

2-ニトロ-3,5,6-トリメトキシ安息香酸(8.5g)のメタノール(76ml)懸濁液に10%パラジウム炭素(0.76g)を加え、水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。反応終了後触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/3)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して、表題化合物(5.67g)を黄色結晶として得た。

【0084】参考例19

2-(2-アセトキシフェニル)-5-アセチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン

氷水冷下、6-アセチルアントラニル酸(1.80g)のピリジン(10ml)溶液に酢酸 2-(クロロホル

ミル)フェニル(6.00g)を少しずつ加え、アルゴン雰囲気下同温で1時間さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水(40ml)を加え、酢酸エチル(40ml×2)で抽出した。有機層を合わせて、1N塩酸(40ml)、水(40ml)および飽和食塩水(40ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄して、表題化合物(0.98g)を無色結晶として得た。

【0085】参考例20～参考例26、参考例28～参考例31および参考例35～参考例43までは対応するアントラニル酸誘導体を用いて参考例19と同様な方法で合成した。

【0086】参考例27

2-(2-アセトキシフェニル)-5-メチルスルホン-4H-3,1-ベンゾオキサジンを4-オン氷水冷下、参考例26の化合物(4.70g)の塩化メチレン(120ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(7.12g)を少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。反応懸濁液の不溶物を濾過して除き、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(50ml×2)、水(50ml)および飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え細粉化後、濾過し、エーテルで洗浄して表題化合物(5.08g)を無色結晶として得た。

【0087】参考例32

2-(2-アセトキシフェニル)-5-(1,2-ジブromoエチル)-8-メトキシ-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン  
参考例36の化合物(9.0g)の無水クロロホルム(130ml)溶液にN-ブromoコハク酸イミド(16.5g)および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(174mg)を加え、6時間還流した。反応液に酢酸エチル(1L)を加え、飽和重曹水(500ml)、水(500ml)および飽和食塩水(500ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え細粉化後、濾過し、エーテルで洗浄して表題化合物(11.6g)を淡黄色結晶として得た。

【0088】参考例33

2-(2-アセトキシフェニル)-5-(2-ブromo-1-ヒドロキシエチル)-8-メトキシ-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン  
参考例32の化合物(11.0g)のアセトン(450ml)-水(11ml)の溶液に、氷水冷下、遮光して硝酸銀(3.75g)を加え、遮光下室温で1時間攪拌した。反応懸濁液の不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(2L)に溶解し、水(1L)および飽和食塩水(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル

=4/1～3/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(2.23g)を無色結晶として得た。

【0089】参考例34

7-(2-アセトキシベンズアミド)-3-ブromoメチル-6-メトキシ-1(3H)-イソベンゾフラン  
参考例33の化合物の精製に引き続いてさらにヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチルで溶出し、目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(3.07g)を淡褐色結晶として得た。

【0090】参考例44

2-(2-アセトキシフェニル)-6-クロロ-5,8-ジメトキシ-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン  
3,6-ジメトキシアントラニル酸(9.0g)の塩化メチレン(150ml)溶液に、氷水冷下、m-ブチルハイポクロライト(6.38g)の塩化メチレン(50ml)溶液を30分で滴下し、同温で5分攪拌した。氷水冷下、反応液にピリジン(50ml)を10分間で滴下し、同温で酢酸2-(クロロホルミル)フェニル(21.75g)の塩化メチレン(150ml)溶液を約1時間かけて滴下した後、氷水冷下1時間および室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸(500ml×2)、飽和重曹水(500ml×2)および飽和食塩水(250ml×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1～2/3)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで細粉化し、濾過して表題化合物(8.2g)を無色結晶として得た。

【0091】参考例45

2-アセチル-6-(2-ヒドロキシベンズアミド)安息香酸 4-メトキシベンジル  
参考例19の化合物(3.50g)および4-メトキシベンジルアルコール(3.13ml)の無水テトラヒドロフラン(32ml)溶液に、氷水冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3.89ml)を加え、10分間、さらに室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(150ml)に溶解し、1N塩酸(60ml)、水(60ml)および飽和食塩水(60ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-エーテルから結晶化し、濾過して表題化合物(4.28g)を無色結晶として得た。

【0092】参考例46～参考例48、参考例50、参考例52～参考例58、参考例60～参考例69の化合物は参考例20～23、25～31、35～44の化合物を出発原料として参考例45と同様な方法で合成した。

【0093】参考例49



2-クロロ-6-(2-ヒドロキシベンズアミド)安息香酸 4-メトキシベンジル

6-クロロアントラニル酸(30g)のピリジン(43ml)および塩化メチレン(800ml)溶液に、氷水冷下、酢酸 2-(クロロホルミル)フェニル(86g)の塩化メチレン(500ml)溶液を、アルゴン雰囲気下、2時間かけて滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸(500ml×2)、水(300ml×2)および飽和食塩水(300ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで細粉化して濾過し、さらにエーテルで洗浄してO-アセチルサリチル酸を含む2-(2-アセトキシフェニル)-5-クロロ-4H-3,1-ベンゾオキサジンを4-オン(38g)を得た。この化合物および4-メトキシベンジルアルコール(33ml)の無水テトラヒドロフラン(500ml)懸濁液に、氷水冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(39ml)を加え、10分間、さらに室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(1.5l)に溶解し、1N塩酸(500ml)、水(500ml)および飽和食塩水(300ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=19/1~10/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮し、残渣をヘキサンで細粉化し、濾過して表題化合物(41g)を無色結晶として得た。

#### 【0094】参考例51

2-(2-ヒドロキシベンズアミド)-6-メトキシ安息香酸 トーブチル

参考例24の化合物(3.00g)およびモレキュラシーブス3A(3.60g)の無水トーブタノール(30ml)懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.88ml)を加え、9時間還流した。反応懸濁液の不溶物を濾過して除き、不溶物を少量の酢酸エチルで洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、1N塩酸(50ml)、水(50ml)および飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1)にて精製した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(2.82g)を無色結晶として得た。

#### 【0095】参考例59

6-アセチル-2-(2-ヒドロキシベンズアミド)-3-メトキシ安息香酸 4-メトキシベンジル

(方法a)参考例33の化合物(2.0g)および4-メトキシベンジルアルコール(2.29ml)の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液に、氷水冷下、1,

8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.75ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル(150ml)に溶解し、1N塩酸(60ml)、水(60ml)および飽和食塩水(60ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/3)にて精製した。目的物の分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(1.41g)を淡黄色粉末として得た。

【0096】(方法b)参考例34の化合物(0.59g)および4-メトキシベンジルアルコール(0.52ml)の無水テトラヒドロフラン(30ml)懸濁液に、氷水冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.76ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、1N塩酸(20ml)、水(20ml)および飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/3)にて精製した。目的物の分画を集め減圧濃縮乾固し、表題化合物(0.41g)を淡黄色粉末として得た。

#### 【0097】実施例1

2-アセチル-6-[2-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)ベンズアミド]安息香酸 4-メトキシベンジル メタンスルホン酸塩

参考例45の化合物(23.8g)および4-グアニジノ安息香酸 メタンスルホン酸塩(15.6g)のピリジン(240ml)懸濁液に、氷水冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(12.9g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一夜攪拌した。析出した不溶物を濾過して除き、濾液にエーテル(2L)を加えて十分攪拌し、静置後、上清をデカンテーションにより除いた。更にエーテル(200ml)を加えて十分攪拌し、濾過して表題化合物(38.4g)を白色粉末として得た。

【0098】実施例2~実施例25は参考例46~69の化合物を出発原料として実施例1と同様な方法で合成した。

#### 【0099】実施例26

2-アセチル-6-[2-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)ベンズアミド]安息香酸メタンスルホン酸塩 実施例1の化合物(3.50g)に、氷水冷下、アニソール(1.24ml)次いで、トリフルオロ酢酸(9.96ml)を加え、アルゴン雰囲気下、同温で3時間攪拌した。反応液に、同温でエーテル(100ml)を加え、約10分間攪拌し、静置後、上清をデカンテーションにより除いた。更にエーテル(50ml)を加えて、この操作を繰り返した。残渣にエーテル(50ml)を

加え、十分細粉化した後、濾過して表題化合物(2.8g)を白色粉末として得た。

【0100】実施例27～実施例31および実施例33～実施例50は実施例2～6、実施例8～25を出発原料とし実施例26と同様な方法で合成した。

【0101】実施例32

2-[2-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)ベンズアミド]-6-メトキシ安息香酸メタンスルホン酸塩  
実施例7の化合物(1.40g)の1,2-ジクロロエタン(7.00ml)懸濁液に、氷水冷下、アニソール(1.36ml)、トリフルオロ酢酸(2.57ml)の順に加え、アルゴン雰囲気下、同温で20分さらに室温で一夜攪拌した。氷水冷下、反応液にエーテル(300ml)を加え、攪拌した。静置後、上清をデカンテーションにより除き、更にエーテル(200ml)を加えて、この操作を繰り返した。残渣にエーテル(200ml)を加え、十分細粉化した後、濾過して表題化合物(1.12g)を白色粉末として得た。

【0102】実施例51

5-アセチル-2-[2-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)フェニル]-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン メタンスルホン酸塩

実施例26の化合物(2.70g)のピリジン(80ml)溶液に、氷水冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.95g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一夜攪拌した。析出した不溶物を濾過して除き、濾液を4分の1程度に減圧濃縮後、残渣にエーテル(200ml)を加えて十分攪拌し、静置後、上清をデカンテーションにより除いた。更にエーテル(100ml)を加えて約10分攪拌した後、濾過して表題化合物(1.63g)を乳白色粉末として得た。

【0103】実施例52～実施例75までは実施例27～50の化合物を出発原料として実施例51と同様な方法で合成した。

【0104】

【表1】

表3 (その1)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
1	$\text{CDCl}_3$ : 3.46(3H,s), 4.65(2H,s), 6.70(1H,d,J=8Hz), 6.74(1H,d,J=7Hz), 7.18-7.26(1H,m)	KBr: 3464, 3347, 2927, 1653, 1601, 1466, 1113	93.4-95.2
2	$\text{CDCl}_3$ : 2.54(3H,s), 3.99(3H,s), 7.54(1H,t,J=8Hz), 7.64(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.95(1H,dd,J=1Hz, 8Hz)	KBr: 1734, 1527, 1344, 1261, 1107, 1070, 802, 729	油状
3	$\text{CDCl}_3$ : 2.40(3H,s), 3.93(3H,s), 5.26(2H,bs), 6.45(1H,d,J=8Hz), 6.54(1H,d,J=8Hz), 7.13(1H,t,J=8Hz)	neat: 3479, 3381, 2951, 1695, 1603, 1456, 1292, 1119	油状
4	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.30(3H,s), 6.41(1H,d,J=8Hz), 6.51(1H,d,J=8Hz), 7.09(1H,t,J=8Hz), 8.47(2H,bs)	KBr: 3479, 3383, 3350, 1655, 1597, 1560, 1471, 1261, 760	138.6-140.3
5	$\text{DMSO}-d_6$ : 1.24(3H,t,J=7Hz), 4.17(2H,q,J=7Hz), 6.61(1H,d,J=7Hz), 6.86(1H,d,J=8Hz), 7.21(1H,dd,J=7Hz, 8Hz), 8.49(2H,bs)	KBr: 3475, 3388, 2985, 1664, 1616, 1599, 1288, 1267	106.0-108.7
6	$\text{CDCl}_3$ : 3.89(3H,s), 6.81(1H,d,J=9Hz), 6.92(1H,d,J=2Hz), 6.97-7.01(1H,m)	KBr: 3496, 3396, 1618, 1336, 1234, 1144, 1086, 814	58.4-59.9
7	$\text{CDCl}_3$ : 1.33(9H,s), 3.96(3H,s), 6.93(1H,d,J=9Hz), 7.28-7.35(1H,m), 8.16(1H,bs), 8.78(1H,d,J=2Hz)	KBr: 3440, 2976, 1680, 1537, 1155, 1124, 1109	54.8-57.0
8	$\text{DMSO}-d_6$ : 1.17(9H,s), 3.82(3H,s), 7.25(1H,d,J=9Hz), 7.69(1H,d,J=9Hz), 8.80(1H,bs), 13.37(1H,bs)	KBr: 2972, 1720, 1637, 1524, 1325, 1119, 1053	191.6-195.0
9	$\text{CDCl}_3$ : 1.30(9H,s), 3.88(3H,s), 3.92(3H,s), 7.01(1H,d,J=9Hz), 7.49(1H,bs), 7.54(1H,d,J=9Hz)	KBr: 3290, 2968, 1741, 1662, 1327, 1282, 1059, 812	119.0-122.1
10	$\text{CDCl}_3$ : 2.27(6H,s), 3.87(3H,s), 3.92(3H,s), 7.14(1H,d,J=9Hz), 7.75(1H,d,J=9Hz)	KBr: 1740, 1722, 1327, 1300, 1238, 1122, 1059	121.9-126.6
11	$\text{CDCl}_3$ : 3.93(3H,s), 5.29(3H,bs), 6.82(1H,d,J=8Hz), 7.07(1H,d,J=9Hz)	KBr: 3516, 3388, 1662, 1552, 1317, 1248, 1134	129.5-135.6

【0105】

【表2】

表3 (その2)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
12	DMSO-d <sub>6</sub> :2.60(3H,s),3.85(3H,s), 6.79(1H,dd,J=3Hz,9Hz),7.53(1H,s), 8.07(1H,d,J=9Hz),8.30(1H,d,J=3Hz), 12.62(1H,s),12.70(1H,bs)	KBr:3209,1686, 1527,1271,1252, 1012,795	190.8(dec.)
13	DMSO-d <sub>6</sub> :2.54(3H,s),3.98(3H,s), 6.84(1H,d,J=9Hz),8.17(1H,d,J=9Hz), 10.70(1H,bs)	KBr:3271,1755, 1726,1659,1589, 1506,1267,964	265(dec.)
14	DMSO-d <sub>6</sub> :2.49(3H,s),3.83(3H,s), 6.37(1H,d,J=9Hz),7.73(1H,bs),7.94 (1H,d,J=9Hz),12.78(1H,bs)	KBr:3379,3255, 1697,1578,1350, 1259,1130,808	171.7-172.2
15	CDCl <sub>3</sub> :3.79(3H,s),3.86(3H,s), 3.94(3H,s),6.56(1H,d,J=3Hz),6.68 (1H,d,J=3Hz)	KBr:2233,1591, 1497,1205,1163, 1049,835	66.6-71.2
16	CDCl <sub>3</sub> :3.83(3H,s),3.90(3H,s), 4.03(3H,s),6.72(1H,d,J=3Hz),7.18 (1H,d,J=3Hz),11.55(1H,bs)	KBr:3099,1749, 1589,1439,1398, 1335,1043	106.3-109.8
17	CDCl <sub>3</sub> :3.92(3H,s),3.95(3H,s), 3.98(3H,s),6.66(1H,s)	KBr:3159,1714, 1520,1292,1227, 1053,833	194.3-198.6
18	CDCl <sub>3</sub> :3.84(3H,s),3.87(3H,s), 3.99(3H,s),6.19(2H,bs),6.67(1H,s), 11.98(1H,bs)	KBr:3493,3371, 1711,1558,1473, 1205,1049,1036	96.3-98.5

【0106】

【表3】

表4 (その1)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
19	$\text{CDCl}_3$ : 2.46(3H,s), 2.62(3H,s), 7.21(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.34(1H,dd,J=1Hz,7Hz), 7.39-7.46(1H,m), 7.59-7.66(1H,m), 7.69(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.86(1H,t,J=8Hz), 8.29(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1755, 1699, 1612, 1292, 1200, 824	178.8-182.7
20	$\text{CDCl}_3$ : 2.47(3H,s), 2.83(3H,s), 7.19(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.29-7.72(5H,m), 8.27(1H,dd,J=1Hz,8Hz)	KBr: 1761, 1635, 1595, 1186, 999, 808	143.6-145.9
21	$\text{CDCl}_3$ : 1.02(3H,t,J=7Hz), 1.61-1.77(2H,m), 2.47(3H,s), 3.14-3.25(2H,m), 7.18(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.29-7.34(1H,m), 7.40(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.48(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.58(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.68(1H,t,J=8Hz), 8.24-8.31(1H,m)	KBr: 2960, 1761, 1749, 1622, 1593, 1219, 1194, 775	135.9-138.1
22	$\text{CDCl}_3$ : 2.48(3H,s), 7.20(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.43(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.63(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 7.82-7.96(3H,m), 8.31(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1770, 1628, 1597, 1304, 1161, 1144	132.1-134.6
23	$\text{CDCl}_3$ : 2.46(3H,s), 3.58(3H,s), 5.05(2H,s), 7.19(1H,d,J=8Hz), 7.37-7.88(5H,m), 8.20-8.34(1H,m)	KBr: 1749, 1620, 1595, 1194, 1120, 810	169.4-171.4
24	$\text{CDCl}_3$ : 2.46(3H,s), 4.04(3H,s), 6.99(1H,d,J=8Hz), 7.16-7.24(2H,m), 7.36-7.44(1H,m), 7.55-7.62(1H,m), 7.74(1H,t,J=8Hz), 8.26-8.30(1H,m)	KBr: 3498, 1761, 1635, 1597, 1574, 1481, 1192, 812	161.0-162.0
25	$\text{CDCl}_3$ : 1.57(3H,t,J=7Hz), 2.47(3H,s), 4.25(2H,q,J=7Hz), 6.96(1H,d,J=8Hz), 7.18(2H,d,J=8Hz), 7.39(1H,t,J=7Hz), 7.54-7.62(1H,m), 7.70(1H,t,J=8Hz), 8.22-8.32(1H,m)	KBr: 1767, 1570, 1325, 1265, 1201, 810	126.8-129.0
26	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.38(3H,s), 3.35(3H,s), 7.32(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.38(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.50(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.71(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 7.85(1H,t,J=8Hz), 8.13(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1655, 1616, 1444, 1260, 1211, 760	108.5-111.8

【0107】

【表4】

表4 (その2)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
27	DMSO-d <sub>6</sub> : 2.40(3H,s), 3.56(3H,s), 7.33-7.40(1H,m), 7.54(1H,dt,J=1Hz, 8Hz), 7.75(1H,dt,J=1Hz, 8Hz), 8.04(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 8.13-8.24(2H,m), 8.33(1H,dd,J=1Hz, 8Hz)	KBr: 1770, 1633, 1309, 1198, 1057, 824	210.7-212.9
28	CDCl <sub>3</sub> : 1.41(3H,t,J=7Hz), 2.45(3H,s), 4.49(2H,q,J=7Hz), 7.20(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.42(1H,dt,J=1Hz, 8Hz), 7.53(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.61(1H,dt,J=2Hz, 8Hz), 7.71(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.85(1H,t,J=8Hz), 8.27(1H,dd,J=2Hz, 8Hz)	KBr: 2968, 1757, 1734, 1620, 1288, 1190, 1055	127.7-128.3
29	CDCl <sub>3</sub> : 2.36(3H,s), 2.62(3H,s), 7.30-7.38(2H,m), 7.55(1H,t,J=8Hz), 7.75(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.84-7.89(1H,m), 8.06(1H,t,J=2Hz), 8.17-8.21(1H,m)	KBr: 1757, 1713, 1622, 1576, 1444, 1284, 1201, 1018	186.0-189.0
30	CDCl <sub>3</sub> : 2.36(3H,s), 2.84(3H,s), 7.28-7.34(2H,m), 7.50-7.58(2H,m), 7.51(1H,d,J=8Hz), 7.67(1H,t,J=8Hz), 8.04(1H,t,J=2Hz), 8.18(1H,ddd,J=1Hz, 1Hz, 8Hz)	KBr: 1751, 1572, 1340, 1201, 997, 810, 692	129.4-131.7
31	CDCl <sub>3</sub> : 2.35(3H,s), 2.63(3H,s), 7.24-7.35(3H,m), 7.74(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.83-7.94(1H,m), 8.32-8.38(2H,m)	KBr: 1757, 1686, 1624, 1585, 1282, 1201, 1165	186.1-193.3
32	CDCl <sub>3</sub> : 2.48(3H,s), 4.03(3H,s), 4.10-4.15(2H,m), 6.93-7.05(1H,m), 7.19(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.33-7.48(2H,m), 7.57-7.64(1H,m), 7.75(1H,d,J=9Hz), 8.24-8.32(1H,m)	KBr: 1765, 1740, 1624, 1578, 1306, 1221, 1194	140.1-143.4
33	CDCl <sub>3</sub> : 2.47(3H,s), 3.38(1H,d,J=6Hz), 3.57(1H,dd,J=7Hz, 10Hz), 3.88(1H,dd,J=4Hz, 10Hz), 4.02(3H,s), 5.76-5.86(1H,m), 7.19(1H,dd,J=1Hz, 8Hz), 7.34(1H,d,J=9Hz), 7.41(1H,dt,J=1Hz, 8Hz), 7.57-7.68(1H,m), 7.80(1H,d,J=9Hz), 8.28(1H,dd,J=2Hz, 8Hz)	KBr: 3516, 1751, 1740, 1630, 1281, 1194, 1059, 1038	159.4-161.5

【0108】

【表5】

表4 (その3)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
34	$\text{CDCl}_3$ : 2.37(3H,s), 3.68-3.78(2H,m), 3.96(3H,s), 5.59-5.65(1H,m), 7.19(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.32(1H,d,J=8Hz), 7.37(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.45(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.50-7.58(1H,m), 8.01(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 8.50(1H,bs)	KBr: 3294, 2987, 1774, 1610, 1489, 1279, 1254, 1174	161.8-165.5
35	$\text{CDCl}_3$ : 2.47(3H,s), 2.73(3H,s), 3.97(3H,s), 7.13-7.29(3H,m), 7.39(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.56(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 8.28(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1747, 1616, 1576, 1306, 1275, 1217, 1194, 1009	178.0-181.5
36	$\text{CDCl}_3$ : 1.24-1.29(3H,m), 2.48(3H,s), 3.14-3.21(2H,m), 3.98(3H,s), 7.18(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.23(1H,d,J=9Hz), 7.29(1H,d,J=9Hz), 7.39(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.54-7.60(1H,m), 8.29(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1763, 1749, 1616, 1568, 1315, 1281, 1215, 1194	164.8-167.2
37	$\text{CDCl}_3$ : 2.47(3H,s), 3.99(3H,s), 7.11-7.22(2H,m), 7.33-7.43(1H,m), 7.48(1H,d,J=9Hz), 7.52-7.62(1H,m), 8.22-8.30(1H,m)	KBr: 1759, 1618, 1475, 1282, 1194, 1053, 824	162.6-165.9
38	$\text{CDCl}_3$ : 2.48, (3H,s), 3.96(3H,s), 3.99(3H,s), 6.94(1H,d,J=9Hz), 7.16-7.19(1H,m), 7.28(1H,d,J=9Hz), 7.37-7.42(1H,m), 7.54-7.61(1H,m), 8.29-8.32(1H,m)	KBr: 1763, 1581, 1498, 1306, 1215, 1198, 1082, 1007	179.5-181.0
39	$\text{CDCl}_3$ : 2.47(3H,s), 3.99(3H,s), 7.13(1H,d,J=9Hz), 7.19(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.41(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.59(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 7.71(2H,d,J=9Hz), 8.29(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1768, 1622, 1566, 1300, 1279, 1194, 1103, 1009	177.5-179.5
40	$\text{CDCl}_3$ : 2.47(3H,s), 4.06(3H,s), 7.20(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.28(1H,d,J=9Hz), 7.42(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.61(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 7.88(1H,d,J=9Hz), 8.31(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1774, 1616, 1333, 1317, 1286, 1136, 1113	182.9-186.6

【0109】

【表6】

表4 (その4)

参考例	NMR ppm	IR cm <sup>-1</sup>	融点 °C
41	CDCl <sub>3</sub> : 2.44(3H,s), 2.90(3H,s), 4.09(3H,s), 7.04(1H,d,J=9Hz), 7.20(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.38-7.46(1H,m), 7.58-7.67(1H,m), 8.19(1H,d,J=9Hz), 8.26(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1763, 1668, 1612, 1579, 1568, 1265, 1190	218.8(dec.)
42	CDCl <sub>3</sub> : 2.46(3H,s), 4.03(3H,s), 6.94(1H,d,J=9Hz), 7.18(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.41(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.60(1H,ddd,J=2Hz,8Hz,8Hz), 7.81(1H,d,J=9Hz), 8.33(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1768, 1749, 1616, 1566, 1321, 1238, 1003	194.1-198.3
43	CDCl <sub>3</sub> : 2.47(3H,s), 3.93(3H,s), 3.98(3H,s), 4.00(3H,s), 6.97(1H,s), 7.16(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.38(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.50-7.60(1H,m), 8.26(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1755, 1608, 1495, 1342, 1225, 1205, 1188, 1018	177.9-181.1
44	CDCl <sub>3</sub> : 2.46(3H,s), 3.96(3H,s), 3.98(3H,s), 7.18(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.31(1H,s), 7.40(1H,dt,J=1Hz,8Hz), 7.59(1H,dt,J=2Hz,8Hz), 8.28(1H,dd,J=2Hz,8Hz)	KBr: 1761, 1618, 1489, 1309, 1223, 1194, 1072	181.8-188.5

【0110】

【表7】

表5 (その1)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
45	$\text{CDCl}_3$ : 1.93(3H,s), 3.79(3H,s), 4.06(1H,d,J=10Hz), 4.40(1H,d,J=11Hz), 6.82-6.87(2H,m), 6.97-7.07(2H,m), 7.15-7.25(3H,m), 7.45-7.54(1H,m), 7.77(1H,t,J=8Hz), 7.79(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 8.72(1H,d,J=8Hz), 10.78(1H,bs), 11.96(1H,s)	KBr: 3340, 1738, 1560, 1248, 1171, 1018, 746	140.4-144.4
46	$\text{CDCl}_3$ : 2.45(3H,s), 3.80(3H,s), 5.35(2H,s), 6.84-6.99(3H,m), 7.01(2H,d,J=8Hz), 7.35-7.50(4H,m), 7.56(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 8.28(1H,d,J=8Hz), 10.82(1H,bs), 12.19(1H,s)	KBr: 1645, 1578, 1518, 1464, 1250, 1034, 800	84.1-87.4
47	$\text{CDCl}_3$ : 0.78(3H,t,J=7Hz), 1.37-1.56(2H,m), 2.63-2.75(2H,m), 3.80(3H,s), 5.34(2H,s), 6.85-6.95(3H,m), 6.98-7.05(2H,m), 7.35-7.48(4H,m), 7.51(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 8.15-8.22(1H,m), 10.43(1H,bs), 12.17(1H,s)	KBr: 1603, 1576, 1516, 1460, 1273, 1250, 1217, 831	84.1-91.7
48	$\text{DMSO}-d_6$ : 3.70(3H,s), 5.29(2H,s), 6.81(2H,d,J=9Hz), 6.94-7.08(2H,m), 7.30(2H,d,J=9Hz), 7.43-7.52(1H,m), 7.66(1H,d,J=8Hz), 7.75(1H,t,J=8Hz), 7.98(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 8.33(1H,d,J=8Hz), 10.74(1H,bs), 11.89(1H,bs)	KBr: 3178, 1724, 1637, 1610, 1566, 1518, 1325, 1128	116.5-119.9
49	$\text{CDCl}_3$ : 3.78(3H,s), 5.39(2H,s), 6.82-7.04(4H,m), 7.24(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.37-7.51(5H,m), 8.31(1H,dd,J=1Hz,9Hz), 10.16(1H,bs), 11.94(1H,s)	KBr: 3315, 1687, 1653, 1578, 1514, 1450, 1248, 798	102.7-103.5
50	$\text{CDCl}_3$ : 3.26(3H,s), 3.80(3H,s), 4.58(2H,s), 5.34(2H,s), 6.81-7.60(10H,m), 8.37(1H,d,J=8Hz), 10.65(1H,bs), 12.14(1H,s)	KBr: 1684, 1655, 1551, 1298, 1244, 825	82.8-85.0
51	$\text{CDCl}_3$ : 1.60(9H,s), 3.87(3H,s), 6.77(1H,d,J=8Hz), 6.91-6.98(1H,m), 7.02(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.39-7.48(2H,m), 7.61(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 8.02(1H,d,J=8Hz), 10.60(1H,bs), 12.22(1H,s)	KBr: 3360, 2970, 1684, 1608, 1585, 1473, 1308, 1257, 1167, 754	97.6-103.4

【0111】

【表8】



表5 (その2)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
52	$\text{CDCl}_3$ : 1.30(3H,t,J=7Hz), 3.80(3H,s), 4.04(2H,q,J=7Hz), 5.34(2H,s), 6.73(1H,d,J=8Hz), 6.89(2H,d,J=9Hz), 6.94(1H,t,J=8Hz), 7.02(1H,d,J=8Hz), 7.38-7.48(4H,m), 7.58(1H,d,J=7Hz), 8.06(1H,d,J=8Hz), 10.81(1H,bs), 12.18(1H,s)	KBr: 1649, 1610, 1464, 1304, 1254, 802, 752	94.9-97.8
53	DMSO-d <sub>6</sub> : 2.46(3H,s), 3.70(3H,s), 5.23(2H,s), 6.77-6.82(2H,m), 6.94-7.04(2H,m), 7.23-7.31(3H,m), 7.43-7.53(2H,m), 7.77(1H,d,J=8Hz), 7.95(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 10.64(1H,bs), 11.86(1H,bs)	KBr: 1647, 1597, 1284, 1252, 771, 752	93.2-96.8
54	DMSO-d <sub>6</sub> : 3.22(3H,s), 3.69(3H,s), 5.27(2H,s), 6.80(2H,d,J=9Hz), 6.90-7.13(2H,m), 7.32(2H,d,J=8Hz), 7.40-7.55(1H,m), 7.70-7.91(2H,m), 7.98(1H,d,J=8Hz), 8.30-8.47(1H,m), 10.75(1H,bs), 11.91(1H,bs)	KBr: 3356, 1718, 1653, 1520, 1308, 1244, 1117, 746	141.9-143.9
55	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.24(3H,t,J=7Hz), 3.69(3H,s), 4.20(2H,q,J=7Hz), 5.22(2H,s), 6.78-6.84(2H,m), 6.97-7.06(2H,m), 7.26-7.32(2H,m), 7.44-7.51(1H,m), 7.62-7.68(2H,m), 7.98(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 8.29-8.36(1H,m), 10.85(1H,bs), 11.88(1H,bs)	KBr: 2987, 1720, 1697, 1545, 1516, 1288, 1242, 752	98.2-99.2
56	$\text{CDCl}_3$ : 1.92(3H,s), 3.79(3H,s), 4.06(1H,d,J=11Hz), 4.38(1H,d,J=11Hz), 6.02(1H,s), 6.82-6.90(2H,m), 7.08-7.24(4H,m), 7.42(1H,t,J=8Hz), 7.55-7.62(2H,m), 7.76(1H,t,J=8Hz), 8.78(1H,d,J=8Hz), 10.58(1H,bs)	KBr: 3410, 1740, 1624, 1547, 1308, 1255, 1173	131.0-133.0
57	$\text{CDCl}_3$ : 2.44(3H,s), 3.80(3H,s), 5.34(2H,s), 6.84-6.92(2H,m), 6.99(1H,d,J=8Hz), 7.03-7.08(1H,m), 7.30-7.43(5H,m), 7.49(1H,d,J=2Hz), 8.40(1H,d,J=8Hz), 10.57(1H,bs)	KBr: 3329, 3182, 1699, 1589, 1518, 1325, 1254, 1113	137.8-139.8

【0112】

【表9】

表5 (その3)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
58	DMSO-d <sub>6</sub> :1.87(3H,s),3.73(3H,s), 4.05(1H,d,J=11Hz),4.32(1H,d, J=10Hz),6.88(2H,d,J=9Hz),6.96(2H, d,J=9Hz),7.19(2H,d,J=8Hz),7.42(1H, d,J=8Hz),7.80-7.91(3H,m),8.52(1H, d,J=8Hz),10.33(1H,bs),10.39(1H,s)	KBr:3240,1705, 1672,1622,1514, 1250,1174	205.1-209.8
59	DMSO-d <sub>6</sub> :2.57(3H,s),3.66(3H,s), 3.88(3H,s),5.07(2H,s),6.63-6.70(2H, m),6.90-6.99(2H,m),7.13-7.19(2H, m),7.31(1H,d,J=9Hz),7.44-7.50(1H, m),7.93(1H,dd,J=1Hz,8Hz),8.07(1H, d,J=9Hz),10.08(1H,bs),12.13(1H,bs)	KBr:3304,1734, 1647,1516,1491, 1273,1248,1053	74.4-79.0
60	CDCl <sub>3</sub> :2.38(3H,s),3.74(3H,s),3.84 (3H,s),5.19(2H,s),6.64-6.73(2H,m), 6.81-6.96(3H,m),7.08(1H,d,J=8Hz), 7.15-7.25(2H,m),7.34-7.47(2H,m), 8.16(1H,bs),11.84(1H,s)	KBr:3363,1716, 1610,1512,1495, 1294,1255,1065	97.2-100.6
61	CDCl <sub>3</sub> :1.16(3H,t,J=8Hz),2.70(2H,q, J=8Hz),3.72(3H,s),3.81(3H,s),5.19 (2H,s),6.65-6.72(2H,m),6.80-6.88 (1H,m),6.95(1H,d,J=9Hz),6.97-7.00 (1H,m),7.11(1H,d,J=8Hz),7.18-7.25 (2H,m),7.37-7.46(2H,m),8.13(1H, bs),11.88(1H,s)	KBr:3302,2960, 1713,1516,1290, 1255,1057	85.3-88.1
62	DMSO-d <sub>6</sub> :3.68(3H,s),3.82(3H,s), 5.14(2H,s),6.66-6.76(2H,m),6.89- 7.03(2H,m),7.15-7.32(3H,m),7.42- 7.53(2H,m),7.88-7.96(1H,m),10.25 (1H,bs),12.00(1H,s)	KBr:3367,1728, 1508,1294,1255, 1061,825	154.7-159.6
63	CDCl <sub>3</sub> :1.50(9H,s),3.82(3H,s),3.83 (3H,s),6.83-7.03(4H,m),7.42-7.48 (1H,m),7.59(1H,dd,J=1Hz,8Hz),8.09 (1H,bs),12.05(1H,s)	KBr:3304,1699, 1516,1491,1321, 1302,1261,1066	190.1-190.7
64	DMSO-d <sub>6</sub> :3.67(3H,s),3.81(3H,s), 5.14(2H,s),6.67-6.73(2H,m),6.91- 6.98(1H,m),6.98(1H,dd,J=1Hz,8Hz), 7.18-7.24(3H,m),7.43-7.50(1H,m), 7.63(1H,d,J=9Hz),7.91(1H,dd, J=2Hz,8Hz),10.22(1H,bs),12.03 (1H,bs)	KBr:3367,1716, 1512,1294,1246, 1217,1057	170.6-171.3

【0113】

【表10】

表5 (その4)

参考例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
65	$\text{CDCl}_3$ : 3.73(3H,s), 3.90(3H,s), 5.22(2H,s), 6.67-6.76(2H,m), 6.85-6.94(1H,m), 7.01(1H,dd, $J=1\text{Hz}$ , 8Hz), 7.07(1H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.20-7.32(2H,m), 7.38(1H,dd, $J=1\text{Hz}$ , 8Hz), 7.42-7.51(1H,m), 7.63(1H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.91(1H,bs), 11.66(1H,s)	KBr: 3304, 1716, 1556, 1282, 1119, 1066	121.5-125.5
66	DMSO- $d_6$ : 2.48(3H,s), 3.69(3H,s), 3.88(3H,s), 5.12(2H,s), 6.70-6.77(2H,m), 6.92-7.02(2H,m), 7.13(1H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.17-7.23(2H,m), 7.43-7.50(1H,m), 7.88(1H,dd, $J=2\text{Hz}$ , 8Hz), 7.97(1H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 11.06(1H,bs), 11.80(1H,s)	KBr: 1740, 1641, 1516, 1246, 1095, 808, 762	143.4-146.0
67	DMSO- $d_6$ : 3.67(3H,s), 3.83(3H,s), 5.11(2H,s), 6.66-6.72(2H,m), 6.91-7.01(2H,m), 7.14-7.20(3H,m), 7.44-7.52(1H,m), 7.66(1H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.92(1H,dd, $J=1\text{Hz}$ , 8Hz), 10.42(1H,bs), 12.00(1H,bs)	KBr: 3346, 1714, 1514, 1471, 1375, 1292, 1255, 1095	144.3-145.6
68	$\text{CDCl}_3$ : 3.74(3H,s), 3.80(3H,s), 3.82(3H,s), 3.90(3H,s), 5.23(2H,s), 6.62(1H,s), 6.68-6.76(2H,m), 6.80-6.86(1H,m), 6.99(1H,d, $J=7\text{Hz}$ ), 7.22-7.28(2H,m), 7.36-7.48(2H,m), 7.96(1H,bs), 11.93(1H,s)	KBr: 1728, 1610, 1516, 1500, 1232, 1053, 824	125.7-129.5
69	$\text{CDCl}_3$ : 3.74(3H,s), 3.81(3H,s), 3.85(3H,s), 5.23(2H,s), 6.68-6.76(2H,m), 6.81-6.86(1H,m), 6.98-7.01(2H,m), 7.23-7.28(2H,m), 7.40-7.46(2H,m), 8.24(1H,bs), 11.68(1H,s)	KBr: 3371, 1703, 1516, 1487, 1282, 1257, 1041	132.9(dec.)

【0114】

【表11】

表6 (その1)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
1	$\text{CDCl}_3$ : 1.85(3H,s), 2.84(3H,s), 3.77(3H,s), 3.96(1H,d, $J=10\text{Hz}$ ), 4.29(1H,d, $J=11\text{Hz}$ ), 6.83(2H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.10-7.16(3H,m), 7.27-7.38(3H,m), 7.45(1H,t, $J=8\text{Hz}$ ), 7.57-7.70(2H,m), 7.91(1H,d, $J=7\text{Hz}$ ), 8.25(2H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 8.62(1H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 10.17(1H,bs), 10.26(1H,bs)	KBr: 3336, 1741, 1686, 1620, 1516, 1255, 1174, 1043	140.6-143.4
2	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.27(3H,s), 2.36(3H,s), 3.74(3H,s), 5.12(2H,s), 6.99(2H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.07-7.71(1H,m), 7.75(3H,bs), 8.10(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 10.06(1H,bs), 10.27(1H,bs)	KBr: 3323, 3146, 1736, 1686, 1572, 1254, 1176, 1043	153.8-157.9
3	$\text{CDCl}_3$ : 0.75(3H,t, $J=7\text{Hz}$ ), 1.34-1.52(2H,m), 2.54-2.67(2H,m), 2.81(3H,s), 3.78(3H,s), 5.26(2H,s), 6.83(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 6.94(1H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 7.20-7.35(9H,m), 7.36(1H,t, $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H,t, $J=8\text{Hz}$ ), 7.69(1H,d, $J=6\text{Hz}$ ), 8.00(1H,d, $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 9.66(1H,bs), 10.06(1H,bs)	KBr: 1732, 1686, 1606, 1514, 1263, 1203, 1176, 1039	166.4-169.2
4	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.32(3H,s), 3.74(3H,s), 5.13(2H,s), 6.87(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.28(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.33-7.50(4H,m), 7.61-7.74(9H,m), 8.11(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 10.01(1H,bs), 10.51(1H,bs)	KBr: 3429, 1734, 1653, 1319, 1254, 1176	109.8-114.1
5	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.32(3H,s), 3.74(3H,s), 5.13(2H,s), 6.86(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.26-7.77(15H,m), 8.10(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 10.46(1H,bs)	KBr: 3433, 1740, 1633, 1574, 1267, 1178, 1045	114.1-117.4
6	$\text{DMSO}-d_6$ : 2.32(3H,s), 3.17(3H,s), 3.74(3H,s), 4.43(2H,s), 5.10(2H,s), 6.87(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 7.23-7.69(10H,m), 7.71(4H,bs), 8.10(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 10.01(1H,bs), 10.29(1H,bs)	KBr: 1734, 1684, 1516, 1261, 1180, 1045	156.9-159.3
7	$\text{DMSO}-d_6$ : 1.42(9H,s), 2.32(3H,s), 3.77(3H,s), 6.86-6.97(2H,m), 7.30-7.50(5H,m), 7.59-7.79(5H,m), 8.12(2H,d, $J=9\text{Hz}$ ), 10.00(1H,bs), 10.04(1H,bs)	KBr: 3334, 3182, 1736, 1686, 1606, 1263, 1205, 1041	128.1-134.4

【0115】

【表12】

表6 (その2)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
8	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.21(3H,t,J=7Hz), 2.34(3H,s), 3.74(3H,s), 4.01(2H,q,J=7Hz), 5.10(2H,s), 6.87(2H,d,J=9Hz), 6.91(1H,d,J=9Hz), 7.01(1H,d,J=8Hz), 7.27-7.47(7H,m), 7.60-7.88(2H,m), 7.73(4H,bs), 8.12(2H,d,J=8Hz), 10.04(1H,bs), 10.20(1H,bs)	KBr: 3336, 3165, 1741, 1684, 1605, 1576, 1516, 1252, 1178, 1043	148.7-151.4
9	DMSO-d <sub>6</sub> : 2.35(3H,s), 2.41(3H,s), 3.74(3H,s), 5.09(2H,s), 6.85(2H,d,J=9Hz), 7.12-7.70(11H,m), 7.74(3H,bs), 8.09(2H,d,J=8Hz), 10.05(1H,bs), 10.34(1H,bs)	KBr: 3342, 3174, 1684, 1572, 1516, 1250, 1176, 1043	109.6-112.4
10	DMSO-d <sub>6</sub> : 2.36(3H,s), 3.20(3H,s), 3.73(3H,s), 5.13(2H,s), 6.86(2H,d,J=9Hz), 7.27-7.49(6H,m), 7.58-7.91(9H,m), 8.11(2H,d,J=9Hz), 10.47(1H,bs)	KBr: 3358, 3166, 1736, 1684, 1516, 1255, 1176, 1043	122.2-126.1
11	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.19(3H,t,J=7Hz), 2.31(3H,s), 3.74(3H,s), 4.15(2H,q,J=7Hz), 5.08(2H,s), 6.87(2H,d,J=9Hz), 7.26(2H,d,J=9Hz), 7.35-7.49(4H,m), 7.56-7.70(9H,m), 8.11(2H,d,J=9Hz), 10.00(1H,bs), 10.38(1H,s)	KBr: 1736, 1686, 1516, 1296, 1255, 1200, 1178, 1041	133.1-137.3
12	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.86(3H,s), 2.33(3H,s), 3.71(3H,s), 4.03(1H,d,J=11Hz), 4.30(1H,d,J=11Hz), 6.86(2H,d,J=9Hz), 7.16(2H,d,J=9Hz), 7.40-7.52(3H,m), 7.58-7.98(9H,m), 8.20(2H,d,J=9Hz), 8.41(1H,d,J=8Hz), 10.10(1H,bs), 10.48(1H,bs)	KBr: 3336, 1740, 1687, 1622, 1254, 1174, 1043	121.0-139.0
13	DMSO-d <sub>6</sub> : 2.34(3H,s), 3.70(3H,s), 5.11(2H,s), 6.78(2H,d,J=9Hz), 7.15-7.88(15H,m), 8.21(2H,d,J=8Hz), 10.34(2H,bs)	KBr: 1684, 1570, 1514, 1250, 1174, 1070	68.4-74.2
14	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.89(3H,s), 2.36(3H,s), 3.73(3H,s), 4.07(1H,d,J=11Hz), 4.33(1H,d,J=11Hz), 6.89(2H,d,J=7Hz), 7.20(2H,d,J=7Hz), 7.42-7.54(3H,m), 7.58(2H,d,J=7Hz), 7.80(4H,bs), 7.90(1H,t,J=8Hz), 8.11(2H,d,J=7Hz), 8.21(2H,d,J=7Hz), 8.48(1H,d,J=8Hz), 10.14(1H,bs), 10.50(1H,bs)	KBr: 3346, 3170, 1740, 1686, 1622, 1261, 1209, 1169, 1043	116.4-120.2

【0116】

【表13】

表6 (その3)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
15	DMSO-d <sub>6</sub> :2.37(3H,s), 2.52(3H,s), 3.71(3H,s), 3.73(3H,s), 5.12(2H,s), 6.83(2H,d,J=8Hz), 7.21(1H,d,J=9Hz), 7.27(2H,d,J=9Hz), 7.32-7.45(4H,m), 7.51-7.70(2H,m), 7.75(4H,bs), 8.01(1H,d,J=9Hz), 8.10(2H,d,J=8Hz), 9.78(1H,bs), 10.07(1H,bs)	KBr:3346,3178, 1736,1680,1572, 1516,1273,1178, 1045	124.3-129.4
16	DMSO-d <sub>6</sub> :2.15(3H,s), 2.36(3H,s), 3.62(3H,s), 3.73(3H,s), 5.12(2H,s), 6.86(2H,d,J=9Hz), 7.04(1H,d,J=9Hz), 7.13(1H,d,J=9Hz), 7.29(2H,d,J=9Hz), 7.31-7.44(4H,m), 7.56-7.67(2H,m), 7.74(4H,bs), 8.11(2H,d,J=9Hz), 9.65(1H,bs), 10.06(1H,bs)	KBr:3332,3178, 1736,1686,1608, 1516,1254,1176, 1043	129.0-132.7
17	DMSO-d <sub>6</sub> :0.96-1.05(3H,m), 2.34(3H,s), 2.42-2.54(2H,m), 3.63(3H,s), 3.73(3H,s), 5.13(2H,s), 6.86(2H,d,J=9Hz), 7.07(1H,d,J=9Hz), 7.16(1H,d,J=9Hz), 7.29(2H,d,J=9Hz), 7.32-7.45(4H,m), 7.57-7.66(2H,m), 7.71(4H,bs), 8.11(2H,d,J=9Hz), 9.64(1H,bs), 10.02(1H,bs)	KBr:3400,1684, 1610,1572,1516, 1265,1051,1041	190.7-196.2
18	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s), 3.67(3H,s), 3.73(3H,s), 5.17(2H,s), 6.85(2H,d,J=9Hz), 7.18(1H,d,J=9Hz), 7.30(2H,d,J=9Hz), 7.34-7.48(5H,m), 7.53-7.68(2H,m), 7.71(4H,bs), 8.10(2H,d,J=9Hz), 9.88(1H,bs), 10.02(1H,bs)	KBr:3334,3172, 1736,1686,1516, 1252,1176,1043	109.1-112.7
19	DMSO-d <sub>6</sub> :1.41(9H,s), 2.33(3H,s), 3.60(3H,s), 3.73(3H,s), 6.97(1H,d,J=9Hz), 7.03(1H,d,J=9Hz), 7.33-7.49(3H,m), 7.57-7.83(5H,m), 8.12(2H,d,J=9Hz), 9.65(1H,bs), 10.01(1H,bs)	KBr:3412,1684, 1606,1259,1201, 1180,1045	111.8-114.2
20	DMSO-d <sub>6</sub> :2.32(3H,s), 3.64(3H,s), 3.71(3H,s), 5.16(2H,s), 6.84(2H,d,J=9Hz), 7.10(1H,d,J=9Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.52-7.72(6H,m), 8.08(2H,d,J=9Hz), 9.87(1H,bs), 10.00(1H,bs)	KBr:3323,3180, 1738,1684,1514, 1290,1252,1201, 1176,1043	126.4-128.4

【0117】

【表14】

表6 (その4)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
21	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s), 3.73(3H,s), 3.74(3H,s), 5.16(2H,s), 6.85(2H,d, J=9Hz), 7.22-7.47(7H,m), 7.52-7.80(7H,m), 8.10(2H,d, J=9Hz), 9.91(1H, bs), 10.01(1H, bs)	KBr:3189, 1736, 1684, 1516, 1173, 1043	124.0-129.0
22	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s), 2.45(3H,s), 3.72(3H,s), 3.85(3H,s), 5.09(2H,s), 6.80-6.88(2H,m), 7.10(1H,d, J=9Hz), 7.25(2H,d, J=9Hz), 7.32-7.50(4H,m), 7.57-7.80(5H,m), 7.94(1H,d, J=9Hz), 8.06(2H,d, J=9Hz), 10.01(1H, bs), 10.75(1H, bs)	KBr:3178, 1687, 1512, 1257, 1205, 1041	215.5-216.0
23	DMSO-d <sub>6</sub> :2.32(3H,s), 3.72(3H,s), 3.79(3H,s), 5.16(2H,s), 6.84(2H,d, J=9Hz), 7.11(1H,d, J=9Hz), 7.28(2H,d, J=9Hz), 7.32-7.44(4H,m), 7.54-7.72(7H,m), 8.08(2H,d, J=9Hz), 10.22(1H, bs)	KBr:3334, 3167, 1736, 1682, 1514, 1254, 1201, 1178, 1043	123.1-125.7
24	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s), 3.59(3H,s), 3.67(3H,s), 3.73(3H,s), 3.85(3H,s), 5.12(2H,s), 6.83(1H,s), 6.85(2H,d, J=9Hz), 7.23-7.43(6H,m), 7.53-7.66(2H,m), 7.70(4H, bs), 8.11(2H,d, J=9Hz), 9.53(1H, bs), 10.01(1H, bs)	KBr:1734, 1684, 1516, 1255, 1203, 1176, 1045	74.4-79.9
25	DMSO-d <sub>6</sub> :2.39(3H,s), 3.65(6H,s), 3.73(3H,s), 5.15(2H,s), 6.87(2H,d, J=9Hz), 7.26-7.45(7H,m), 7.55-7.66(2H,m), 7.78(4H, bs), 8.11(2H,d, J=9Hz), 9.83(1H, bs), 10.12(1H, bs)	KBr:3365, 1736, 1682, 1516, 1282, 1255, 1203, 1176, 1045	127.8-132.9

【0118】

【表15】

表7 (その1)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
26	DMSO-d <sub>6</sub> :1.75(3H,s),2.35(3H,s), 7.35-7.41(3H,m),7.47(1H,d,J=8Hz), 7.56(1H,t,J=8Hz),7.70-7.81(6H,m), 7.92(1H,d,J=8Hz),8.03(1H,bs),8.13 (2H,d,J=9Hz),8.26(1H,d,J=8Hz), 10.10(1H,bs),10.26(1H,bs)	KBr:3334,3180, 1740,1684,1624, 1259,1201,1043	94.0-97.9
27	DMSO-d <sub>6</sub> :2.36(6H,s),7.09(1H,d, J=7Hz),7.28-7.87(12H,m),8.13(2H, d,J=9Hz),10.08(1H,bs),10.37(1H,bs)	KBr:3327,3179, 1740,1684,1572, 1261,1201,1043	90.9-98.8
28	DMSO-d <sub>6</sub> :0.87(3H,t,J=7Hz),1.44- 1.63(2H,m),2.37(3H,s),2.60-2.73 (2H,m),7.09-7.12(1H,m),7.27-7.53 (6H,m),7.57-7.83 (5H,m),8.13(2H,d, J=8Hz),10.07(1H,bs),10.19(1H,bs)	KBr:1738,1684, 1605,1574,1261, 1201,1178,1045	84.7-91.1
29	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),7.39(2H,d, J=9Hz),7.41(1H,d,J=8Hz),7.45-7.52 (1H,m),7.63-7.78(9H,m),8.13(2H, d,J=9Hz),10.02(1H,bs),10.37(1H,bs)	KBr:3390,1684, 1321,1203,1178, 1134,1043	102.8-105.9
30	DMSO-d <sub>6</sub> :2.35(3H,s),7.32-7.83 (13H,m),8.12(2H,d, J=9Hz),10.06 (1H,bs),10.36(1H,bs)	KBr:3330,3177, 1736,1686,1674, 1263,1203	108.6-113.4
31	DMSO-d <sub>6</sub> :2.35(3H,s),3.27(3H,s), 4.55(2H,s),7.28(1H,d,J=7Hz),7.33- 7.83(9H,m),7.74(4H,bs),8.12(2H,d, J=9Hz),10.05(1H,bs),10.37(1H,bs)	KBr:3169,1734, 1684,1605,1261, 1201,1043	145.9-149.9
32	DMSO-d <sub>6</sub> :2.35(3H,s),3.78(3H,s), 6.92(1H,d,J=8Hz),7.21(1H,d,J=8Hz), 7.33-7.43(4H,m),7.47(1H,t,J=7Hz), 7.65(1H,t,J=8Hz),7.67-7.82(5H,m), 8.13(2H,d,J=8Hz),10.06(1H,bs), 10.25(1H,bs)	KBr:3207,1680, 1606,1470,1265, 1178,1039,781	178.2-181.4
33	DMSO-d <sub>6</sub> :1.29(3H,t,J=7Hz),2.31 (3H,s),4.05(2H,q,J=7Hz),6.91(1H,d, J=8Hz),7.19(1H,d,J=8Hz),7.30-7.50 (5H,m),7.62-7.76(6H,m),8.13(2H,d, J=9Hz),10.01(1H, bs),10.22(1H,bs)	KBr:3346,3176, 1684,1606,1578, 1466,1265,1203, 1045	80.3-86.1

【0119】

【表16】



表7 (その2)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
34	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),2.41(3H,s), 7.17(1H,d,J=7Hz),7.32-7.50(6H,m), 7.60-7.79(5H,m),8.12(2H,d,J=8Hz), 10.05(1H,s),10.41(1H,s)	KBr:3420,3190, 1684,1572,1261, 1201,1178,1043	67.1-71.8
35	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),3.34(3H,s), 7.26-7.94(13H,m),8.14(2H,d,J=8Hz), 10.03(1H,bs),10.34(1H,bs)	KBr:3350,1734, 1684,1576,1508, 1261,1201,1043	135.9-140.0
36	DMSO-d <sub>6</sub> :1.27(3H,t,J=7Hz),2.32 (3H,s),4.19-4.29(2H,m),7.37-7.43 (3H,m),7.47-7.59(3H,m),7.65- 7.76(5H,m),7.79-7.85(2H,m),8.13 (2H,d,J=9Hz),10.02(1H,s),10.50 (1H,bs)	KBr:3340,3182, 1732,1682,1261, 1200,1178,1043	122.2-124.2
37	DMSO-d <sub>6</sub> :1.79(3H,s),2.31(3H,s), 7.44(1H,d,J=7Hz),7.46(2H,d,J=9Hz), 7.59-7.88(8H,m),7.92(1H,d,J=8Hz), 8.06(1H,bs),8.22(2H,d,J=9Hz),8.41 (1H,d,J=8Hz),10.07(1H,bs),10.54 (1H,bs)	KBr:3361,1736, 1684,1626,1255, 1200,1180,1043	172.0-181.0
38	DMSO-d <sub>6</sub> :2.41(3H,s),7.16(1H,d, J=7Hz),7.30-8.02(12H,m),8.20(2H, d,J=9Hz),10.40(1H,bs),10.53(1H,bs)	KBr:1676,1601, 1576,1255,1178, 1072	93.5-97.2
39	DMSO-d <sub>6</sub> :1.80(3H,s),2.33(3H,s), 7.41-7.49(3H,m),7.53-7.60(2H,m), 7.78(4H,bs),7.84(1H,t,J=8Hz),8.04- 8.13(3H,m),8.17-8.24(2H,m),8.45 (1H,d,J=8Hz),10.11(1H,bs),10.55 (1H,bs)	KBr:3338,1738, 1686,1624,1263, 1209,1171,1043	161.3-163.8
40	DMSO-d <sub>6</sub> :1.71(3H,s),2.34(3H,s), 3.72(3H,s),7.35-7.53(6H,m),7.57- 7.79(6H,m),8.10-8.18(2H,m),9.97 (1H,bs),10.04(1H,bs)	KBr:3340,3184, 1741,1680,1277, 1200,1178,1043	209.6-214.9
41	DMSO-d <sub>6</sub> :2.23(3H,s),2.30(3H,s), 3.63(3H,s),7.01(1H,d,J=8Hz),7.13 (1H,d,J=9Hz),7.32-7.47(4H,m),7.58- 7.79(6H,m),8.12(2H,dd,J=2Hz,7Hz), 9.66(1H,bs),9.97(1H,bs)	KBr:3338,3178, 1736,1686,1606, 1572,1263,1203, 1178,1043	89.6-92.1

【0120】

【表17】

表7 (その3)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
42	DMSO-d <sub>6</sub> :1.09-1.18(3H,m),2.33(3H,s),2.53-2.64(2H,m),3.64(3H,s),7.04(1H,d,J=9Hz),7.17(1H,d,J=8Hz),7.32-7.50(4H,m),7.55-7.67(1H,m),7.67-7.78(5H,m),8.13(2H,d,J=9Hz),9.65(1H,bs),10.02(1H,bs)	KBr:1734,1682,1606,1572,1277,1201,1178,1043	油状
43	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),3.67(3H,s),7.13(1H,d,J=9Hz),7.33-7.53(5H,m),7.57-7.81(6H,m),8.12(2H,d,J=9Hz),9.89(1H,bs),10.01(1H,bs),13.45(1H,bs)	KBr:3336,3186,1734,1684,1606,1261,1178,1045	144.4-148.1
44	DMSO-d <sub>6</sub> :2.35(3H,s),3.61(3H,s),3.73(3H,s),5.96(1H,d,J=9Hz),7.03(1H,d,J=9Hz),7.32-7.49(4H,m),7.54-7.80(6H,m),8.12(2H,d,J=9Hz),9.70(1H,bs),10.05(1H,bs),12.85(1H,bs)	KBr:3400,1678,1572,1263,1201,1180	155.2-158.4
45	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),3.66(3H,s),7.07(1H,d,J=9Hz),7.33-7.79(11H,m),8.12(2H,d,J=9Hz),9.90(1H,bs),10.05(1H,bs)	KBr:3346,3188,1736,1682,1263,1201,1180,1045	156.9-159.7
46	DMSO-d <sub>6</sub> :2.35(3H,s),3.74(3H,s),7.27(1H,d,J=9Hz),7.33-7.53(4H,m),7.58-7.82(7H,m),8.13(2H,d,J=9Hz),9.91(1H,bs),10.04(1H,bs),13.60(1H,bs)	KBr:3336,3184,1736,1686,1606,1325,1201,1178	224.4-229.3
47	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),2.42(3H,s),3.86(3H,s),7.10(1H,d,J=9Hz),7.37(2H,d,J=9Hz),7.49(1H,d,J=8Hz),7.59-7.88(7H,m),8.05-8.22(3H,m),10.02(1H,bs),10.48(1H,bs)	KBr:3340,3180,1684,1605,1265,1180,1043	72.8-78.2
48	DMSO-d <sub>6</sub> :2.32(3H,s),3.80(3H,s),7.08(1H,d,J=9Hz),7.34-7.53(5H,m),7.61-7.78(6H,m),8.07-8.16(2H,m),10.00(1H,bs),10.24(1H,bs)	KBr:3180,1734,1686,1263,1203,1180,1045	157.5-159.6
49	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),3.67(6H,s),3.86(3H,s),6.79(1H,s),7.32-7.45(4H,m),7.54-7.79(6H,m),8.13(2H,d,J=9Hz),9.53(1H,bs),10.03(1H,bs)	KBr:3361,3174,1684,1676,1263,1203,1178,1043	79.3-84.1

【0121】

【表18】

表7 (その4)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
50	DMSO-d <sub>6</sub> :2.38(3H,s),3.67(3H,s),3.76(3H,s),7.25(1H,s),7.35-7.49(4H,m),7.57-7.82(6H,m),8.12(2H,d,J=9Hz),9.83(1H,bs),10.08(1H,bs),13.34(1H,bs)	KBr:3398,1734,1680,1606,1261,1203,1180,1047	133.7-141.3

【0122】

【表19】

表8 (その1)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
51	DMSO-d <sub>6</sub> :2.37(3H,s),2.46(3H,s), 7.07(1H,d,J=8Hz),7.39-7.52(4H,m), 7.59(1H,t,J=8Hz),7.75-7.86(6H,m), 8.16-8.23(3H,m),10.15(1H,bs)	KBr:3340,3180, 1755,1686,1626, 1572,1263,1201, 1043	162.6-166.7
52	DMSO-d <sub>6</sub> :2.39(3H,s),2.68(3H,s), 6.84(1H,d,J=8Hz),7.32-7.90(1H, m),8.11-8.25(3H,m),10.16(1H,bs)	KBr:3338,3170, 1761,1734,1572, 1271,1198,1039	211.2-216.9
53	DMSO-d <sub>6</sub> :0.92(3H,t,J=7Hz),1.46- 1.65(2H,m),2.38(3H,s),3.01-3.13 (2H,m),6.85(1H,d,J=8Hz),7.38(1H,d, J=7Hz),7.40-7.53(3H,m),7.58(1H,t, J=8Hz),7.65(1H,t,J=8Hz),7.71-7.85 (5H,m),8.12-8.25(3H,m),10.14(1H, bs)	KBr:1757,1745, 1695,1628,1568, 1205,1159,1039	192.2-193.5
54	DMSO-d <sub>6</sub> :2.36(3H,s),7.29(1H,d, J=8Hz),7.45(2H,d,J=9Hz),7.50(1H,d, J=8Hz),7.60(1H,t,J=8Hz),7.72-7.88 (5H,m),7.89-8.00(2H,m),8.19-8.23 (3H,m),10.12(1H,bs)	KBr:1684,1601, 1570,1315,1265, 1203,1176,1043	189.2-195.1
55	DMSO-d <sub>6</sub> :2.38(3H,s),6.96(1H,dd, J=1Hz,8Hz),7.38-7.87(1H,m),8.16- 8.24(3H,m),10.15(1H,bs)	KBr:3165,1743, 1686,1628,1572, 1254,1209,1039	193.2(dec.)
56	DMSO-d <sub>6</sub> :2.42(3H,s),3.44(3H,s), 4.88(2H,s),6.91(1H,d,J=8Hz),7.41- 7.81(7H,m),7.84(4H,bs),8.14-8.25 (3H,m),10.19(1H,bs)	KBr:3182,1755, 1687,1628,1252, 1203,1047,773	259.4(dec.)
57	DMSO-d <sub>6</sub> :2.40(3H,s),3.90(3H,s), 6.59(1H,d,J=8Hz),7.15(1H,d,J=8Hz), 7.37-7.59(4H,m),7.65-7.90(6H,m), 8.12-8.22(3H,m),10.17(1H,bs)	KBr:3332,3182, 1741,1682,1572, 1211,1041	231.4-234.6
58	DMSO-d <sub>6</sub> :1.37(3H,t,J=7Hz),2.33 (3H,s),4.17(2H,q,J=7Hz),6.59(1H,d, J=8Hz),7.13(1H,d,J=9Hz),7.40-7.48 (3H,m),7.56(1H,dt,J=1Hz,8Hz),7.67 (1H,t,J=8Hz),7.70-7.83(4H,m),8.13- 8.23(3H,m),10.07(1H,bs)	KBr:3332,3170, 1741,1572,1263, 1203,1043	212.2-215.6

【0123】

【表20】

表8 (その2)

実施例	NMR ppm	IR cm <sup>-1</sup>	融点 °C
59	DMSO-d <sub>6</sub> :2.36(3H,s),2.47(3H,s), 6.73(1H,d,J=7Hz),7.34(1H,d,J=8Hz), 7.40-7.50(3H,m),7.57(1H,dt, J=1Hz,8Hz),7.67(1H,t,J=8Hz),7.73- 7.88(4H,m),8.14-8.23(3H,m),10.12 (1H,bs)	KBr:3163,3113, 1738,1720,1686, 1628,1572,1213, 1039	306.6(dec.)
60	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),3.50(3H,s), 7.33(1H,d,J=8Hz),7.45(2H,d,J=8Hz), 7.51(1H,d,J=8Hz),7.61(1H,dd, J=7Hz,8Hz),7.71-7.88(5H,m),7.98 (1H,t,J=8Hz),8.18-8.30(4H,m),10.08 (1H,bs)	KBr:1772,1740, 1684,1635,1261, 1180,1043	133.0-138.6
61	DMSO-d <sub>6</sub> :1.27(3H,t,J=7Hz),2.34 (3H,s),4.33(2H,q,J=7Hz),7.12(1H, dd,J=1Hz,8Hz),7.42-7.52(3H,m), 7.54-7.61(2H,m),7.72-7.86(6H,m), 8.12-8.18(1H,m),8.21(2H,d,J=9Hz), 10.09(1H,s)	KBr:3344,3167, 1734,1626,1574, 1201,1180,1043	117.7-122.1
62	DMSO-d <sub>6</sub> :2.37(3H,s),2.52(3H,s), 7.42-7.54(3H,m),7.61-7.87(7H,m), 8.00(1H,t,J=8Hz),8.07-8.11(1H,m), 8.16(1H,d,J=8Hz),8.22(2H,d,J=8Hz), 10.15(1H,bs)	KBr:3363,1757, 1686,1626,1574, 1248,1180,1043	313.0(dec.)
63	DMSO-d <sub>6</sub> :2.76(3H,s),7.32-7.96 (10H,m),8.04-8.35 (5H,m),10.35 (1H,bs)	KBr:1684,1630, 1597,1570,1246, 1178,1072	211.5-216.1
64	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),2.53(3H,s), 7.42-7.50(3H,m),7.56(2H,d,J=9Hz), 7.69-7.86(4H,m),8.00(1H,t,J=8Hz), 8.20(2H,d,J=9Hz),8.32(2H,d,J=9Hz)	KBr:1753,1701, 1628,1574,1255, 1211,1165	226.9-230.2
65	DMSO-d <sub>6</sub> :2.32(3H,s),2.41(3H,s), 3.59(3H,s),7.35-7.63(6H,m),7.74- 7.84(5H,m),8.11-8.21(3H,m),10.05 (1H,bs)	KBr:3338,3165, 1749,1686,1572, 1279,1201,1176, 1043	65.1-69.3
66	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),2.58(3H,s), 3.53(3H,s),7.33(2H,s),7.38-7.47(3H, m),7.53-7.59(1H,m),7.68-7.84(5H, m),8.13-8.22(3H,m)	KBr:3367,1732, 1572,1284,1201, 1176,1045	179.3-184.8

【0124】

【表21】

表8 (その3)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
67	DMSO-d <sub>6</sub> :1.10-1.18(3H,m),2.33(3H,s),2.97-3.10(2H,m),3.54(3H,s),7.36(2H,s),7.39-7.50(3H,m),7.52-7.61(1H,m),7.67-7.80(5H,m),8.12-8.23(3H,m),10.06(1H,bs)	KBr:3377,1736,1572,1282,1201,1174,1047	268.5-270.8
68	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),3.55(3H,s),7.33-7.47(4H,m),7.49-7.66(2H,m),7.67-7.79(5H,m),8.08-8.21(1H,m),8.19(2H,d,J=9Hz),10.08(1H,bs)	KBr:3178,1684,1626,1572,1279,1201,1043	230.4-233.9
69	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),3.55(3H,s),3.83(3H,s),7.11(1H,d,J=9Hz),7.36-7.46(4H,m),7.55(1H,dt,J=1Hz,8Hz),7.66-7.82(5H,m),8.13(1H,dd,J=2Hz,8Hz),8.16-8.22(2H,m),10.05(1H,bs)	KBr:3400,1745,1618,1583,1265,1200,1082,1047	260.7(dec.)
70	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),3.54(3H,s),7.32(1H,d,J=9Hz),7.43(2H,d,J=9Hz),7.44(1H,dd,J=1Hz,7Hz),7.57(1H,dt,J=1Hz,8Hz),7.70-7.80(6H,m),8.14(1H,dd,J=2Hz,8Hz),8.19(2H,d,J=9Hz),10.07(1H,bs)	KBr:3161,1751,1738,1568,1279,1200,1174,1045	161.9(dec.)
71	DMSO-d <sub>6</sub> :2.34(3H,s),3.60(3H,s),7.37-7.53(4H,m),7.59(1H,t,J=8Hz),7.74-7.81(5H,m),7.93(1H,d,J=9Hz),8.13-8.24(3H,m),10.09(1H,bs)	KBr:3157,1763,1614,1572,1315,1165,1047	257.5-261.3
72	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),2.67(3H,s),3.96(3H,s),7.27(1H,d,J=9Hz),7.35-7.44(2H,m),7.49(1H,d,J=8Hz),7.53-7.64(1H,m),7.67-7.84(5H,m),8.01(1H,d,J=9Hz),8.10-8.21(3H,m),10.07(1H,bs)	KBr:3369,3188,1772,1734,1606,1275,1200,1047	260.7(dec.)
73	DMSO-d <sub>6</sub> :2.33(3H,s),3.91(3H,s),7.18(1H,d,J=9Hz),7.33-7.51(3H,m),7.57(1H,dt,J=1Hz,8Hz),7.69-7.81(5H,m),7.90(1H,d,J=9Hz),8.16(1H,dd,J=2Hz,8Hz),8.18(2H,d,J=9Hz),10.00(1H,bs)	KBr:1722,1610,1566,1265,1207,1047	155.2-158.9

【0125】

【表22】

表8 (その4)

実施例	NMR ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	融点 $^{\circ}\text{C}$
74	DMSO-d <sub>6</sub> :2.37(3H,s),3.61(3H,s),3.69(3H,s),3.92(3H,s),7.17(1H,s),7.35-7.80(9H,m),8.11(1H,dd,J=1Hz,8Hz),8.19(2H,d,J=9Hz),10.11(1H,bs)	KBr:3369,3174,1736,1684,1622,1572,1340,1205,1176,1043	193.9-196.8
75	DMSO-d <sub>6</sub> :2.38(3H,s),3.52(3H,s),3.77(3H,s),7.38-7.49(3H,m),7.52-7.62(2H,m),7.70-7.88(5H,m),8.14(1H,dd,J=2Hz,8Hz),8.18(2H,d,J=9Hz),10.14(1H,bs)	KBr:3390,3169,1759,1736,1624,1572,1201,1182,1070	228.6-232.5

【0126】

【表23】

表9 (その1)

参考例	構造式	参考例	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

【0127】

【表24】

表9 (その2)

参考例	構造式	参考例	構造式
13		16	
14		17	
15		18	

【0128】

【表25】

表10 (その1)

参考例	構造式	参考例	構造式
19		25	
20		26	
21		27	
22		28	
23		29	
24		30	

【0129】

【表26】

表10

(その2)

参考例	構造式	参考例	構造式
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	

【0130】

【表27】

表10

(その3)

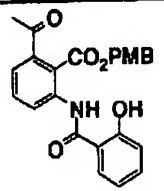
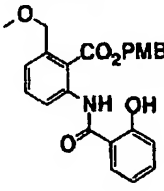
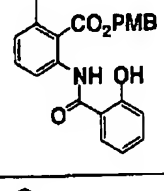
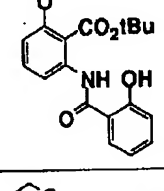
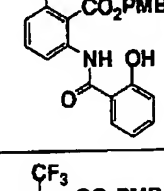
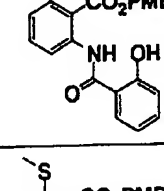
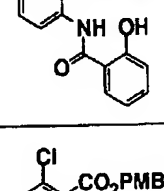
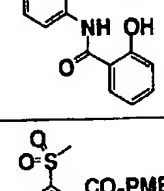
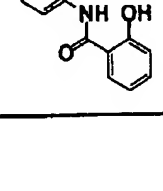
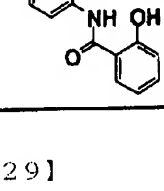
参考例	構造式	参考例	構造式
41		43	
42		44	

【0131】

【表28】



表11 (その1)

参考例	構造式	参考例	構造式
45		50	
46		51	
47		52	
48		53	
49		54	

【0132】

【表29】

表11 (その2)

参考例	構造式	参考例	構造式
55		60	
56		61	
57		62	
58		63	
59		64	

【0133】

【表30】

表11  
(その3)

参考例	構造式	参考例	構造式
65		68	
66		69	
67			

【0134】

【表31】

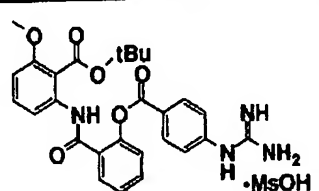
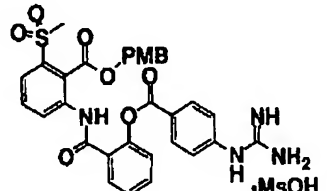
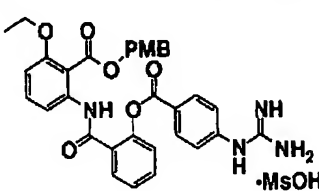
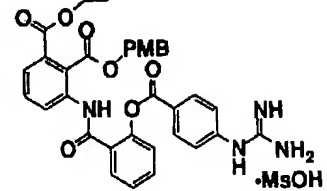
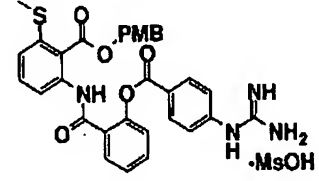
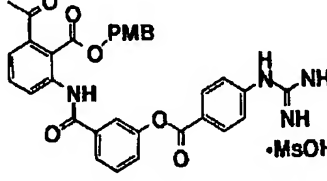
表12 (その1)

実施例	構造式	実施例	構造式
1		4	
2		5	
3		6	

【0135】

【表32】

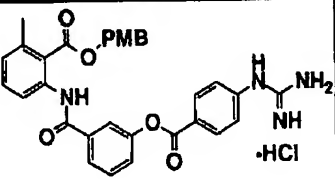
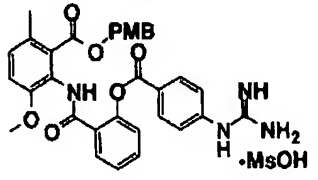
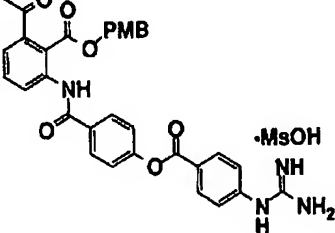
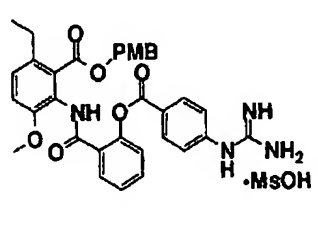
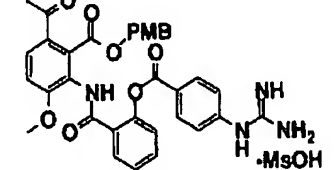
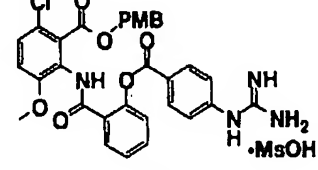
表12(その2)

実施例	構造式	実施例	構造式
7		10	
8		11	
9		12	

【0136】

【表33】

表12(その3)

実施例	構造式	実施例	構造式
13		16	
14		17	
15		18	

【0137】

【表34】

表12 (その4)

実施例	構造式	実施例	構造式
19		22	
20		23	
21		24	

【0138】

【表35】

表12 (その5)

実施例	構造式	実施例	構造式
25			

【0139】

【表36】

表13 (その1)

実施例	構造式	実施例	構造式
26		29	
27		30	
28		31	

【0140】

【表37】

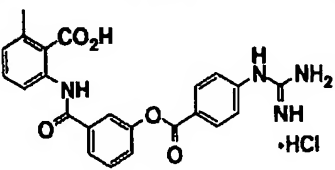
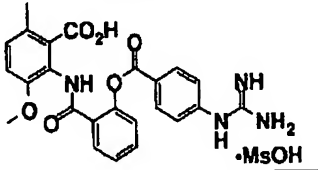
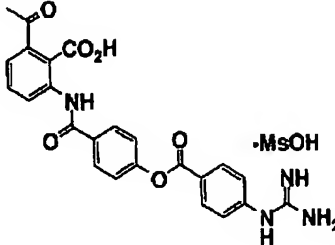
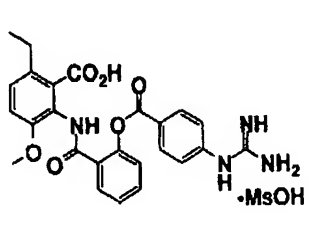
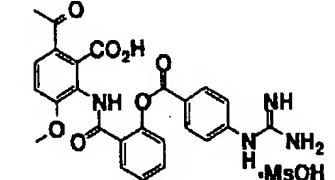
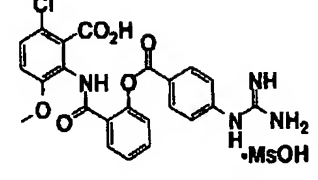
表13 (その2)

実施例	構造式	実施例	構造式
32		35	
33		36	
34		37	

【0141】

【表38】

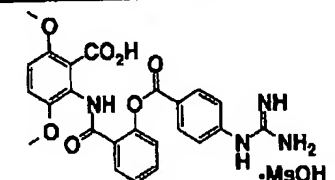
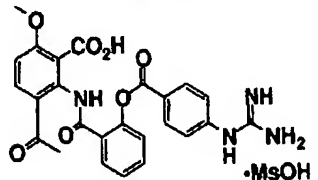
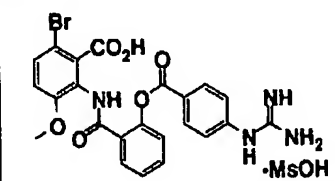
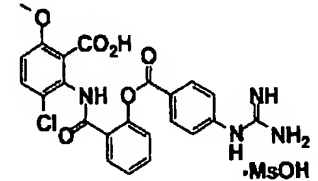
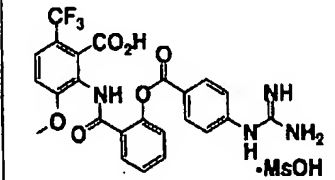
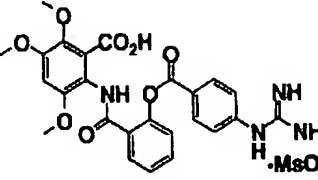
表13 (その3)

実施例	構造式	実施例	構造式
38		41	
39		42	
40		43	

【0142】

【表39】

表13 (その4)

実施例	構造式	実施例	構造式
44		47	
45		48	
46		49	

【0143】

【表40】

表13 (その5)

実施例	構造式	実施例	構造式
50			

【0144】

【表41】

表14 (その1)

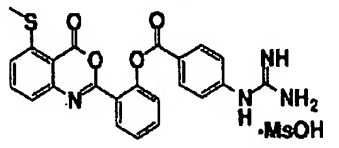
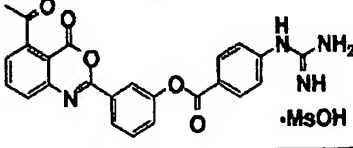
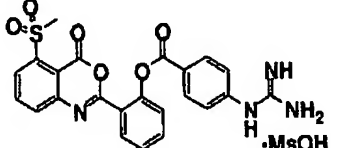
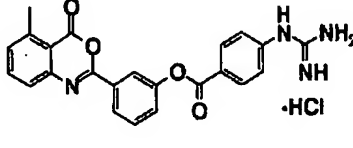
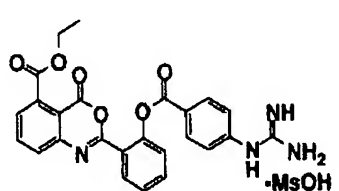
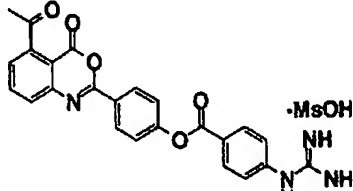
実施例	構造式	実施例	構造式
51		55	
52		56	
53		57	
54		58	

【0145】

【表42】



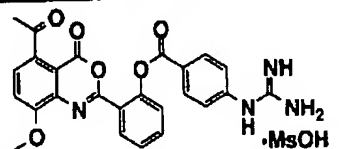
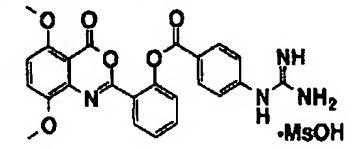
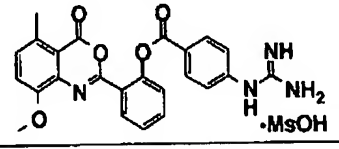
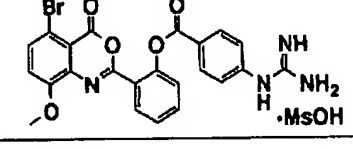
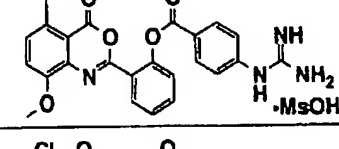
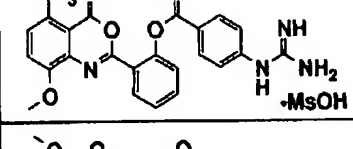
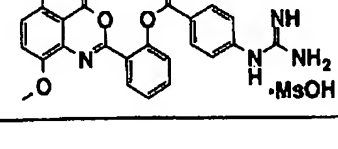
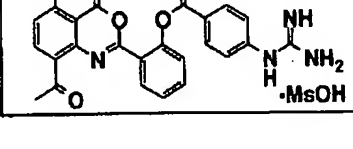
表14 (その2)

実施例	構造式	実施例	構造式
59		62	
60		63	
61		64	

【0146】

【表43】

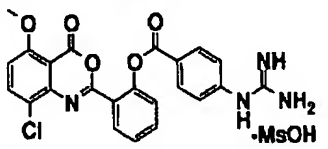
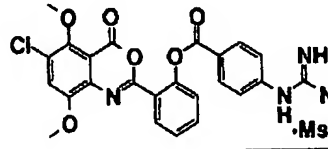
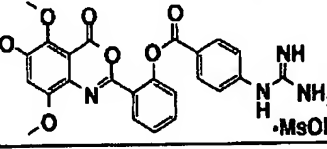
表14 (その3)

実施例	構造式	実施例	構造式
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

【0147】

【表44】

表14 (その4)

実施例	構造式	実施例	構造式
73		75	
74			

【0148】以下に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0149】

(製剤例1 カプセル剤)

成分	使用量 (g)
実施例72の化合物	250
乳糖	735
ステアリン酸マグネシウム	15

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合した。混合分体を適当なハードカプセルに200mgずつ充填し、

カプセル剤を製造した。

【0150】

(製剤例2 錠剤)

成分	使用量 (g)
実施例54の化合物	100
乳糖	280
ポテト澱粉	90
ポリビニルアルコール	15
ステアリン酸マグネシウム	15

上記成分を秤量したのち、標記化合物、乳糖、ポテト澱粉を均一に混合した。この混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製した。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混

合したのち圧縮打錠して重量100mgの錠剤を製造した。

【0151】

(製剤例3 顆粒剤)

成分	使用量 (g)
実施例60の化合物	100
ラクトース	500
トウモロコシ澱粉	350
ヒドロキシプロピルセルロース	50

上記成分をそれぞれ秤量し均一に混合した後、常法により顆粒剤を製造した。

【0152】

(製剤例4 注射剤)

成 分	使用量
実施例51の化合物	100mg
5%注射用ブドウ糖溶液	500mL

実施例51の化合物を5%注射用ブドウ糖溶液に溶解し、点滴静注用の注射剤を調製した。

【0153】

【発明の効果】本発明の4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体は、膵炎の起因もしくは増悪に関与する各種セリンプロテアーゼとりわけトリプシン、エラスターゼおよびキモトリプシンを強力に抑制する。また、本発明の4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体は各種の膵炎モデル、逆流性食道炎モデルにおいて優れた有効性をしめす。また、本発明誘導体は経口投与で有効でありかつ毒性は極めて低く安全性においても優れるため、臨床（ヒト）あるいは動物においても強力なセリンプロテアーゼ阻害作用を発揮することにより、膵炎の予防・治療、例えば膵炎の急性症状（急性膵

炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎、外傷性膵炎）の改善、慢性膵炎の再燃予防もしくは慢性膵炎の治療、または、逆流性食道炎の予防・治療に有効である。

【0154】本発明化合物は、またさらに、セリンプロテアーゼとりわけトリプシン、キモトリプシンおよびエラスターゼに基づくその他の疾患、例えば、ショック、急性循環不全、敗血症、リウマチ性関節炎、動脈硬化、アレルギー、花粉症、腎炎、ある種の皮膚病（アトピー性皮膚炎を含む）、血栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺繊維症、肺気腫等の予防・治療においても有効に用いられることができる。